

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
- Klinik für Kardiologie, Angiologie, Int. Intensivmedizin und
Prävention -

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Verlaufsuntersuchung von 154 Patienten mit
dilatativer Kardiomyopathie mit oder ohne
Inflammation und mit oder ohne Viruspersistenz im
ersten Jahr nach Diagnosestellung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von
Birte Schwalb aus Gießen

Marburg, 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 28.02.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Bernhard Maisch

1. Korreferent: Prof. Dr. Wolfgang Garten

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung.....	4
1.1. Definition und Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie.....	4
1.2. Klinische Symptome und Diagnostik der DCM.....	5
1.3. Therapie der dilatativen Kardiomyopathie.....	6
1.4. Mortalität und kardiale Ereignisraten.....	7
1.5. Fragestellung	9
2. Patienten und Methoden.....	10
2.1. Patientenscreening	10
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
2.3. Anamnese.....	11
2.4. Apparative Diagnostik	11
2.5. Definition der familiären DCM und Familienuntersuchung	12
2.6. Endomyokardbiopsie	12
2.7. Follow-up-Zeitpunkt und Follow-up-Erhebung	13
2.8. Interview und apparative Diagnostik zum Follow-up-Zeitpunkt	14
2.9. Ergänzende schriftliche Befunde	14
2.10. Statistische Datenauswertung und Verarbeitungsprogramm	14
3. Ergebnisse.....	16
3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	16
3.2. Kardiologische Befunde	16
3.2.1. Erstsymptome	16
3.2.2. Echokardiographische Parameter aller Patienten	17
3.2.3. Klinische Belastbarkeit (NYHA-Stadien).....	21
3.2.4. Elektrokardiographische Befunde (Vorhofflimmern/LSB)	27
3.3. Ereignisse vor Untersuchungsbeginn und während des Untersuchungszeitraumes	28
3.3.1. Hospitalisationen	28
3.3.2. Herztransplantationen	29
3.3.3. ICD/ CRT-D und CRT-Implantationen	30
3.3.4. Adäquate ICD-Therapieereignisse	30
3.3.5. Kardiopulmonale Reanimationen	31
3.3.6. Todesfälle.....	31
3.4. Mortalität und ereignisfreie Überlebensrate	32
3.4.1. Gesamtmortalität.....	32
3.4.2. Ereignisfreie Überlebensrate	32
3.5. Subgruppenanalyse	33
3.5.1. Virale und entzündliche DCM	33
3.5.2. Familiäre und nicht-familiäre Form der DCM.....	44
3.5.3. Patienten mit elektrokardiographischen Besonderheiten (Vorhofflimmern, LSB).....	48

3.5.4. Patienten mit kardialen Dekompensationen und Patienten mit Normalisierung der Linksherzfunktion	62
3.5.5. Klinischer Verlauf in unterschiedlichen Altersgruppen.....	75
3.5.6. Patienten mit ICD/CRT-D und Patienten mit CRT	81
3.5.7. Patienten mit kardialen Ereignissen	97
3.6. Medikamentöse Therapie	103
3.6.1. Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie	103
3.6.2. Spezifische Therapien bei Patienten mit inflammatorischer DCM und/oder Virusbelastung	105
4. Diskussion	108
4.1. Kardiologische Verlaufsparemeter	108
4.1.1. Echokardiographie (EF/LVEDD).....	108
4.1.2. Subgruppe mit Normalisierung der Linksherzfunktion	111
4.1.3. Einfluss der Herzinsuffizienzmedikation	114
4.1.4. Belastbarkeit (NYHA-Stadium).....	116
4.1.5. Hospitalisationen	118
4.1.6. Die Rolle von ICD- und CRT-Implantationen und plötzlicher Herztod.....	122
4.2. Mortalität und kardiale Ereignisse	128
4.2.1. Mortalität.....	128
4.2.2. Kardiale Ereignisse	131
4.3. Analyse verschiedener Subgruppen	135
4.3.1. Inflammatorische Kardiomyopathie und virale Beteiligung	135
4.3.2. Vergleich familiäre DCM mit nicht-familiärer DCM	141
4.3.3. Einfluss von Vorhofflimmern und Linksschenkelblock	146
4.3.4. Rolle des Erkrankungsalters.....	149
4.4. Diskussion der Parameterauswahl und Erklärungsansätze für den guten klinischen Verlauf.....	152
4.5. Methodenkritik.....	155
5. Zusammenfassung.....	157
5.1. Summary	160
6. Literaturverzeichnis	162
7. Anhang.....	182
7.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	182
7.2. Danksagung.....	183

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Konversionsenzym
AHB	Anschlussheilbehandlung
ARCV	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
CMV	Zytomegalievirus
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DCMi	inflammatorische Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
fDCM	familiäre dilatative Kardiomyopathie
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HV-Intervall	Zeit des His-Potentials(H) bis zur Beginn der Kammererregung(V)
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ISFC	International Society and Federation Cardiology
k.A.	keine Angaben
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MACE	major adverse cardiac event
mm	Millimeter
n	Gesamtmenge
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
p	Maß der statistischen Signifikanz
PCR	Polymerasekettenreaktion
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
PW-CV-Index	enddiastolischer bis endsystolischer Amplitudenanstieg an der Hinterwand
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
sDCM	sporadische dilatative Kardiomyopathie
vs.	versus
VT	ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Definition und Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie

Kardiomyopathien wurden 1980 von der WHO als „Herzmuskelerkrankungen unklarer Ursache“ definiert, im Unterschied zu Herzmuskelerkrankungen bekannter Ätiologie z.B. aufgrund eines Hochdrucks, einer Ischämie oder nach Herzinfarkt oder von valvulären oder angeborenen Herzfehlern. Nach anatomischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten wurde zwischen dilatativer (DCM), hypertropher (HCM) und restriktiver Kardiomyopathie (RCM) unterschieden [1]. 1995 modifizierte die WHO/ISFC diese Einteilung und nahm zwei weitere Formen, die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und die nicht klassifizierten Kardiomyopathien hinzu. Der Terminus „spezifische Kardiomyopathien“ beschrieb Kardiomyopathien nach deren Ätiologie. Zu den spezifischen Kardiomyopathien zählen neben der ischämischen Kardiomyopathie die valvuläre, die hypertensive, die inflammatorische und die metabolischen Kardiomyopathien, weiterhin Kardiomyopathien bei Systemerkrankungen, bei Muskeldystrophien oder neuromuskulären Erkrankungen, sowie bei Sensitivitäts- und toxischen Reaktionen und die peripartale Kardiomyopathie (Richardson et al. [143]).

Felker et al. [46] fanden bei 1230 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie folgende ätiologischen Zugehörigkeiten: idiopathische dilatative Kardiomyopathie 50%, peripartale DCM 4%, Myokarditis 9%, ischämische Herzerkrankung 7%, infiltrative DCM 5%, hypertensive Herzerkrankung 4%, HIV-Infektion 4%, Systemerkrankung 3%, drogeninduzierte DCM 3%, DCM nach Doxorubicin-Therapie 1% und andere Ursachen 10%.

Eine weitere Modifizierung der Definition der Kardiomyopathien wurde 2006 von der American Heart Association (AHA) unternommen, in der die primären Kardiomyopathien nochmals in genetische, gemischte und erworbene Erkrankungen unterteilt wurden (Maron et al. [109]). Als primäre Kardiomyopathien wurden in dieser Definition Herzmuskelerkrankungen definiert, die primär bzw. nahezu ausschließlich das Herz betrafen. Dieser Definition stellte die European Society (ESC) in Fortschreibung der ISFC/WHO Definition ihre klinisch orientierte Definition gegenüber, die sich auf morphologische/phänotypische Kriterien stützte, und berücksichtigte dabei auch

die Subgruppe der familiären Form der Kardiomyopathie, die in jeder morphologischen Gruppe vorkommt (HCM, DCM, ARCV, RCM und nicht klassifizierte Kardiomyopathie) (Elliott et al. [41], Pankuweit et al. [138]). Unter der idiopathischen DCM macht die familiäre DCM ca. 20-35% aus (Burkett et al. [18], Hershberger et al. [65]). In den vergangenen Jahren wurden unterschiedliche familiären Häufigkeiten festgestellt. Während Fuster et al. 1981 [52] ursprünglich 2% beschrieben, zeigen neuere Studien Häufigkeiten von 30-65% (Michels et al. [119], Mestroni et al. [116], Grünig et al. [63]).

Von zunehmend größerem klinischen Interesse ist die ätiologische Zuordnung in eine inflammatorische DCM (DCMi), autoreaktive DCM (DCM) oder eine begleitende virale Erkrankung des Myokards, da sich hierdurch weitergehende spezifische Therapieoptionen eröffnen (Maisch et al. [103, 99, 100], Pankuweit et al. [136]).

1.2. Klinische Symptome und Diagnostik der DCM

Die dilatative Kardiomyopathie geht mit einer Dilatation der linken, der rechten oder beider Herzkammern sowie mit einer reduzierten systolischen Pumpfunktion einher, daher liegen klinisch die Symptome einer Herzinsuffizienz vor (Richardson et al. [143]). Neben Leistungsminderung, Müdigkeit und Abgeschlagenheit treten Belastungsdyspnoe und periphere Ödeme auf. Das Ausmaß der Belastungseinschränkungen wird nach der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association [130]) in vier Klassen eingeteilt:

- NYHA-Klasse 1: völlige Beschwerdefreiheit bei normaler körperlicher Belastung
- NYHA-Klasse 2: geringe Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung
- NYHA-Klasse 3: starke Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung
- NYHA-Klasse 4: Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit selbst bei geringer Belastung oder bereits in Ruhe.

Diese klinische Einteilung erlaubt die Beurteilung des Krankheitsstadiums und der Effizienz der Therapiemaßnahme (Swedberg et al. [157]), kann aber nicht zur Beurteilung des Ausmaßes der Herzmuskelschwäche herangezogen werden. Hierfür ist die Echokardiographie die Methode der Wahl, um das

Ausmaß der Dilatation, die Einschränkung der Pumpfunktion und eventuelle begleitende Klappeninsuffizienzen zu diagnostizieren (Dickstein et al. [38]). Zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung als Ursache der Herzinsuffizienz sollte eine Koronarangiographie durchgeführt werden (Hunt et al. [70]). Durch eine Endomyokardbiopsie können Inflammationen und begleitende Virusbefälle des Myokards erkannt werden (Cooper et al. [25]). Begleitende Herzrhythmusstörungen wie Reizbildungsstörungen oder Reizleitungsstörungen wie Linksschenkelblock oder Rechtsschenkelblock können elektrokardiographisch diagnostiziert werden, sind aber nicht nur bei der DCM vorhanden und damit nicht krankheitsspezifisch.

1.3. Therapie der dilatativen Kardiomyopathie

In erster Linie zielt die Therapie der dilatativen Kardiomyopathie auf eine Behandlung der Herzinsuffizienz mit allgemeinen Maßnahmen wie körperlicher Schonung, Einhaltung einer Trinkmengenbegrenzung, kochsalzarme Diät, Normalisierung des Körpergewichtes, Vermeidung von Alkohol und Nikotinkonsum sowie tägliche Gewichtskontrollen (Swedberg et al. [157]). Eine medikamentöse Therapie erfolgt mit ACE-Hemmern (bei ACE-Hemmerunverträglichkeit Angiotensin 1-Antagonisten), Diuretika und Betablockern (Swedberg et al. [157]). Weiterhin können Aldactone die Herzinsuffizienz verbessern (Pitt et al. [141]). Den vermehrten Einsatz von ACE-Hemmern und Betablockern mit prognostisch günstigeren Auswirkungen auf die dilatative Kardiomyopathie haben Matsumura et al. [113], Anguita Sanchez et al. [149] und Di Lenarda et al. [36, 34, 35] in klinischen Studien beschrieben.

Neben der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz wird in der Regel bei stark reduzierten links-ventrikulären Pumpfunktionen sowie Dilatation eine Antikoagulation zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen durchgeführt (Taylor et al. [160]). Weiterhin ist zur Prophylaxe von ventrikulären Herzrhythmusstörungen und dem plötzlichen Herztod die Implantation eines ICDs möglich (Jung et al. [74], Dickstein et al. [39], Israel et al. [72], Grimm [57]). Auch durch die Implantation eines CRTs kann die Mortalität und die Hospitalisierungsrate im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie gesenkt werden, wie die COMPANION- (Bristow et al. [17]) und die CARE-HF-Studie

(Cleland et al. [24]) gezeigt haben. Daher besteht bei einer Belastbarkeitseinschränkung entsprechend NYHA-Stadium 3-4, einer EF $\leq 35\%$ und einem verbreiterten QRS-Komplex ($\geq 120\text{ms}$) und bestehendem Sinusrhythmus (Klasse 1-Indikation) oder vorliegendem Vorhofflimmern (Klasse 2a-Indikation) die Indikation zur CRT-Implantation (Israel et al. [72]).

Bei therapierefraktärer terminaler Herzinsuffizienz ist die einzige kurative Option die Herztransplantation (Zimpfer et al. [174]). Zur zeitlichen Überbrückung bis zu einer Herztransplantation können ventrikuläre Unterstützungssysteme („assist device“) eingesetzt werden (Rose et al. [144], Hoppe et al. [69]).

1.4. Mortalität und kardiale Ereignisraten

Innerhalb der letzten Jahrzehnte sind deutliche Veränderungen der Mortalität der DCM beobachtet worden. Während für DCM-Patienten von 1960 bis 1973 noch 5-Jahresüberlebensraten von 36% beschrieben wurden (Sugrue et al. [156], Fuster et al. [52]) und auch in den 70er Jahren die 5-Jahresüberlebensraten bei ca. 40% lagen (Maire et al. [93], Ciaccheri et al. [22]), wurden für Patienten, bei denen in den 80er Jahren eine DCM diagnostiziert wurde, 5-Jahresüberlebensraten von 61%-65% beobachtet (Matsumura et al. [113], Azuma et al. [6], Di Lenarda et al. [36]). Eine noch deutlichere Verbesserung der Mortalität wurde ab den 90er Jahren beobachtet. Für Patienten, die ab 1990 erkrankten, lag die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 78% und 90% (Miura et al. [121], Matsumura et al. [113], Azuma et al. [6]).

In den 90er Jahren zeigten große kontrollierte Studien wie SOLVD [153], CONSENSUS [85], MOCHA [16], MERIT-HF [66], CIBIS I [88], CIBIS II [23], COPERNIKUS [135], [134] und RALES [141], dass die Letalität der Herzinsuffizienz durch den Einsatz von ACE-Hemmern und Betablockern und bei schwerer Herzinsuffizienz durch den Einsatz von Aldactonen im Vergleich zu Placebo gesenkt werden konnte. Als Ursache für die nun zeitgleich festgestellten verbesserten Überlebensraten von DCM-Patienten diskutierten unter anderem Di Lenarda et al. [34] und Matsumura et al. [113] die Veränderung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie mit dem

vermehrten Einsatz von ACE-Hemmern und Betablockern und einer Abnahme von Antiarrhythmika.

Neben dem Tod im Rahmen einer kardialen Dekompensation, der durch die beschriebene Veränderung der Herzinsuffizienztherapie günstig beeinflusst werden konnte, spielt der plötzliche Herztod aus rhythmogener Ursache bei der dilatativen Kardiomyopathie eine große Rolle (Richardson et al. [143]). Hierbei liegen meist tachykarde, seltener bradykarde Herzrhythmusstörungen vor (Zipes et al. [175]). Auch der plötzliche Herztod wurde durch die Veränderung der Herzinsuffizienztherapie bereits günstig beeinflusst (Hjalmarson et al. [66]), ein weiterer günstiger Verlauf kann durch die primär- und sekundärprophylaktische Implantation eines ICD's (Dickstein et al. [39]) erwartet werden. Trotz all dieser positiven Verläufe stellt die DCM nach wie vor die häufigste Indikation zur Herztransplantation (Manolio et al. [108], Stehlik et al. [154]).

Als Maß für die Schwere der Erkrankung kann das Auftreten von kardialen Ereignissen wie der plötzliche Herztod, Tod im Rahmen einer kardialen Dekompensation oder die Herztransplantation betrachtet werden. Einige Autoren ziehen hierzu nicht nur die eben genannten Ereignisse, die den Verlauf der Erkrankung beenden, sondern auch die Anzahl kardialer Dekompensationen, das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen oder thrombembolischen Ereignissen (Kip et al. [83]) oder Re-Hospitalisierungsraten (Kitaoka et al. [84]) hinzu.

Auch hier werden in der Literatur unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit von kardialen Ereignissen gemacht. Juilliere et al. [73] beobachteten in einer Patientengruppe von 1990-1992 innerhalb eines 2,2jährigen Untersuchungszeitraumes das Auftreten von kardialen Ereignissen in Form von Tod oder Herztransplantation in 38% der Patienten. Faris et al. [42] fanden in retrospektiven Patientendaten von 1994-1998 nur noch eine kardiale Ereignisrate von 25% innerhalb eines Zeitraumes von 3,6 Jahren. Etwas später beschrieben Faris et al. [43] in einer konsekutiven Patientengruppe von 1999-2001 eine kardiale Ereignisrate von 19% in einem Beobachtungszeitraum von 1,7 Jahren. Untersuchungen über noch längere Zeiträume kommen zu folgenden Ergebnissen: Zecchin et al. [170] fanden in einer prospektiven Untersuchung von Patienten von 1978-2002 innerhalb eines

Beobachtungszeitraumes von 6,75 Jahren eine kardiale Ereignisrate von 34%, während Morgera et al. [126] in einem ähnlichen Untersuchungszeitraum (7 Jahre) eine Ereignisrate von 24% bei konsekutiv untersuchten Patienten von 1989-1996 beschrieben.

1.5. Fragestellung

Trotz der überwiegend positiven Beobachtungen im klinischen Verlauf der DCM bleibt die Vergleichbarkeit der Studien stets limitiert durch unterschiedliche Einschlusskriterien, zu Grunde liegende Definitionen der DCM, Einschluss von Patienten mit ischämischer DCM oder Alkoholabusus und Unsicherheit hinsichtlich der Übereinstimmung des Zeitpunktes des Studieneintrittes mit dem Krankheitsbeginn.

Ziel der Untersuchung ist die Darstellung des Krankheitsverlaufes einer gut charakterisierten Patientengruppe mit der Diagnose einer DCM im ersten Jahr nach der Diagnosestellung.

Die Veränderungen der klinischen Belastbarkeit, der Pumpfunktion und der linksventrikulären Dilatation werden dargestellt. Weiterhin wird die Häufigkeit des Auftretens kardialer Ereignisse und kardialer Dekompensationen sowie das Vorliegen von elektrokardiographischen Besonderheiten (Vorhofflimmern, LSB) detektiert und die Mortalität ermittelt. Ebenfalls werden die Durchführung einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie und einer ätiologiespezifischen Therapie sowie weitere Therapiemaßnahmen wie Implantationen von ICDs und CRTs untersucht. In der Subgruppenanalyse werden Unterschiede im klinischen Verlauf bei Patientengruppen mit spezifischen Merkmalen (unterschiedliche Ätiologie, familiäre Form der DCM, mit/ohne Vorhofflimmern oder LSB, mit/ohne kardiale Ereignisse sowie nach Geschlecht und Altersstruktur) dargestellt. Hiernach werden die Untersuchungsergebnisse mit Ergebnissen der Literatur verglichen und Ursachen sowie Erklärungsansätze für abweichende Ergebnisse erörtert.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenscreening

Für diese vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten gescreent, die mit der Verdachtsdiagnose DCM oder einer bereits bekannten DCM-Diagnose von Dezember 2001 bis Januar 2008 der Universitätsklinik Marburg zugewiesen wurden. 306 Patienten erfüllten die identischen Ein- und Ausschlusskriterien für zwei große Kardiomyopathiestudien (EUROGENE und IKARIUS), wobei das Marburger Universitätsklinikum den Principal Investigator für IKARIUS im Rahmen des Kompetenznetzes für Herzinsuffizienz stellte und in EUROGENE die Marburger Kardiologie der einzige deutscher Partner eines europäischen Konsortium zur Untersuchung der Genetik bei hypertrophischer, dilatativer und rechtsventrikulärer Kardiomyopathie war. Von diesen beiden Patientenkohorten lag bei 154 Patienten die Diagnosestellung nicht länger als 12 Monate zurück, so dass diese 154 Patienten für die hier vorgestellte prospektive Untersuchung zur Verlaufsbeobachtung von DCM-Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung herangezogen wurden. Im Mittel waren zwischen Diagnosestellung und Studieneinschluss 1,7 Monate vergangen ($\pm 2,9$ Monate).

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) $\leq 45\%$ im 4-Kammerblick nach Simpson
- linksventrikulärer enddiastolischer Diameter $\geq 117\%$ nach Henry
- Volljährigkeit
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Untersuchung
- Diagnosestellung ≤ 12 Monate

Ausschlusskriterien:

- 50%ige Stenose einer großen Koronararterie
- höhergradige Herzklappenvitien
- Systemerkrankungen oder infiltrative Erkrankungen wie z.B. Muskeldystrophien oder Amyloidose
- Schwangerschaft
- Hypertensive Herzerkrankung bei langjähriger arterieller Hypertonie

- Kardiomyopathie toxischer Genese, z.B. äthyltoxisch
- fehlende Einverständniserklärung

Besonderheit: zwei Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine EF von 47% bzw. 48% und wurden dennoch in die Untersuchung eingeschlossen, da zum Screeningzeitpunkt mit einer $EF \leq 45\%$ die Einschlusskriterien erfüllt waren. Bei einem dieser Patienten wurde bereits 2 Wochen nach Einschlusszeitpunkt in einer Kontrollechokardiographie eine Reduzierung der EF auf 40% nachgewiesen.

2.3. Anamnese

Neben der Aufnahme epidemiologischer Daten wie Name, Alter (Geburtsdatum) und Geschlecht wurden folgende Parameter erfragt:

Diagnosedatum, Datum und Art der ersten Krankheitssymptome, aktuelle Belastbarkeitseinschränkung entsprechend der NYHA-Klassifikation, schlechtestes Belastbarkeitsstadium entsprechend der NYHA-Klassifikation bis zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginnes, Anzahl und Datum von kardialen Dekompensationen bis zum Untersuchungsbeginn, vorhandener ICD oder CRT-Systeme mit Implantationsdatum sowie eine durch sie ausgelöste Therapie und eine kardiopulmonale Reanimation mit Datum. Des Weiteren wurde eine aktuelle Medikamentenanamnese erhoben, wobei diese im Folgenden auf die Einnahme von Betablockern und ACE-Hemmern/AT1-Blockern beschränkt wird.

2.4. Apparative Diagnostik

Bei allen Patienten wurde ein 12-Kanal EKG geschrieben. Im Folgenden werden nur die Parameter Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern sowie Vorhandensein oder Fehlen eines Linksschenkelblockes berücksichtigt.

Bei allen Patienten (n=153) wurde eine Farbdopplerechokardiographie vom gleichen erfahrenen Untersucher mit einem VingMed CFM 700-Echokardiographiegerät (Sonotron®, Oslo, Norwegen) durchgeführt. Die Berechnung der linksventrikulären EF erfolgte im 4-Kammerblick nach Simpson mittels manueller Kontourfindung.

2.5. Definition der familiären DCM und Familienuntersuchung

Alle Patienten wurden nach kardialen Erkrankungen bei Familienangehörigen befragt und es wurde ein Familienstammbaum erstellt. Von erkrankten Angehörigen wurden die kardialen Befunde der behandelnden Kardiologen oder Kliniken angefordert. Danach wurden den Familienangehörigen eine echokardiographische Untersuchung und die Teilnahme an Kardiomyopathiestudien angeboten. Ziel war es, die sogenannte Nucleus-Familie vollständig zu untersuchen, um eine verlässliche Aussage zum Vorliegen einer familiären Form der DCM treffen zu können. Die Nucleusfamilie beinhaltete per Definition beide Elternteile oder ein Elternteil und mindestens zwei Geschwister. Eine familiäre DCM lag entsprechend den „Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathy“ (Mestroni et al. [116]) vor, wenn neben dem Indexpatienten noch mindestens ein Angehöriger erkrankt war oder ein Angehöriger ersten Grades im Alter von unter 35 Jahren am plötzlichen Herztod verstorben war. Von Familien mit familiärer DCM wurden alle verfügbaren Angehörige untersucht, d.h. neben den 154 Patienten wurden 101 Familienangehörige untersucht und von weiteren 5 erkrankten Angehörigen (verstorben oder noch lebend) wurden die medizinischen Befunde ausgewertet. Es fanden sich somit 28 Familien (18,2%) mit einer familiären DCM.

2.6. Endomyokardbiopsie

Bei allen Patienten (n=152) lag eine Endomyokardbiopsie vor. Diese war entsprechend der im Konsensustreffen der World Heart Federation 1999 definierten Kriterien für inflammatorische und virale Ätiologien der Kardiomyopathien (Maisch et al. [95]) immunhistologisch, immunhistochemisch und molekularbiologisch aufgearbeitet worden. Eine Inflammation lag bei einer Zellzahl ≥ 14 Zellen/mm² vor. Ein Virusnachweis erfolgte mittels Polymerasekettenreaktion (PCR). Folgende ätiologische Ergebnisse lagen vor:

1. DCM (keine Inflammation, keine Viruspersistenz): 82 Patienten
2. DCM+Virus (DCM mit Viruspersistenz): 38 Patienten
3. DCMi (DCM mit Inflammation): 17 Patienten
4. DCMi+Virus (DCM mit Inflammation und Viruspersistenz): 15 Patienten

2.7. Follow-up-Zeitpunkt und Follow-up-Erhebung

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug mindestens 7, höchstens 24 Monate. Im Mittel wurde nach 14,3 Monaten ($\pm 3,8$ Monate) eine Nachuntersuchung (Follow-up) durchgeführt. Von 154 Patienten konnten bei 146 Patienten (94,8%) Nachuntersuchungsdaten erhoben werden. Bei 104 Patienten wurde eine Nachuntersuchung mit Echokardiographie, EKG und Verlaufsanamnese durchgeführt. Bei 23 Patienten konnte telefonisch Kontakt aufgenommen und ein Interview durchgeführt werden. Ergänzend wurden bei 5 von diesen Patienten schriftliche Untersuchungsbefunde von zeitnahen ambulanten kardiologischen Vorstellungen eingeholt. Von weiteren 13 Patienten erhielten wir ebenfalls schriftliche Untersuchungsbefunde. 5 Patienten waren im Untersuchungszeitraum verstorben, hier wurden Informationen zu den Todesumständen durch schriftliche Befunde oder telefonische Befragung der Angehörigen erhoben. Ein Patient hatte zwischenzeitlich eine Herztransplantation erhalten und erhielt daher keine Nachuntersuchung, da dieser nun als nicht mehr erkrankt gilt. Von 8 Patienten konnte keine Nachuntersuchung erfolgen, hiervon hatten 2 die weitere Teilnahme an der Untersuchung abgelehnt und 6 Patienten waren unbekannt verzogen oder nicht erreichbar.

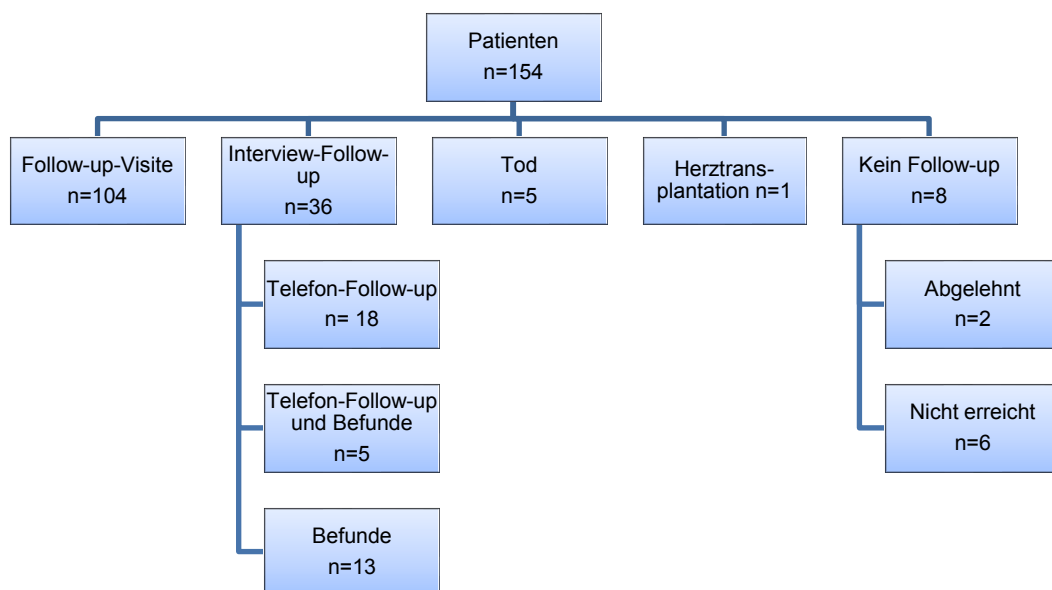


Abbildung 1: Anzahl und Art der Erhebung der Nachuntersuchung

2.8. Interview und apparative Diagnostik zum Follow-up-Zeitpunkt

Folgende Parameter wurden bei der Nachuntersuchungsvisite oder bei dem Telefoninterview erhoben:

NYHA-Stadium zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, zwischenzeitliche Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardialen Dekompensationen oder aus anderen Ursachen, zwischenzeitliche Implantationen von ICD's, CRT's oder CRT-D's, zwischenzeitliches Auftreten von adäquaten antitachykarden Therapieereignissen, zwischenzeitliche kardiopulmonale Reanimationen, Synkopen oder thrombembolische Ereignisse. Weiterhin wurde eine aktuelle Medikamentenanamnese erstellt und nach dem Bekanntwerden von weiteren Erkrankungen unter Angehörigen gefragt. Bei den Patienten, die zur Nachuntersuchung persönlich vorstellig wurden, wurden ein 12-Kanal-EKG und eine Echokardiographie durchgeführt.

2.9. Ergänzende schriftliche Befunde

Von 18 Patienten wurden die Follow-up-Daten durch schriftliche Befunde behandelnder Kardiologen und Kliniken erstellt oder ergänzt. Bei Patienten mit ICD, deren Kontrolltermine in der Universitätsklinik Marburg stattfanden, wurden stattgefundenere Therapieereignisse durch Sichtung der Akten verifiziert. Zwischenzeitliche Krankenhausaufenthalte wurden ebenfalls durch Durchsicht der Krankenakten verifiziert bzw. erhoben. Bei Patienten mit Inflammationsnachweis oder Virusbefall des Myokards wurde aus der Aktenlage ersichtlich, ob eine angebotene ätiologiespezifische Therapie durchgeführt wurde.

2.10. Statistische Datenauswertung und Verarbeitungsprogramm

Die erhobenen Parameter wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Excel der Firma Microsoft dokumentiert. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden bei normalverteilten Daten Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. In den Graphiken wurden zur besseren Übersicht nur die Mittelwerte dargestellt. Für den Vergleich von Daten zum Einschlusszeitpunkt und Follow-up-Zeitpunkt (verbundenen Stichproben) wurde bei normalverteilten Variablen der

zweiseitige Student-T-Test benutzt und für nicht-normalverteilte Stichproben der Wilcoxon-Test. Für den Vergleich von zum gleichen Zeitpunkt erhobener Parameter (unverbundene Stichproben) wurde bei normalverteilten Variablen der zweiseitige Student-T-Test benutzt und für nicht-normalverteilte Variablen der Mann Whitney-Test. Daher ist die Fallzahl bei verbundenen Stichproben häufig geringer als bei unverbundenen Stichproben und wird gesondert angegeben. Bei mehr als zwei Stichproben wurde bei nicht-normalverteilten Variablen der Kruskal-Wallis-Test benutzt. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde für den Vergleich dichotomer Variablen bei unverbundenen Stichproben benutzt und die zweiseitige exakte Signifikanz bestimmt. Bei kleinen Gruppen wurde die Monte-Carlo-Signifikanz für die exakte p-Wertberechnung bestimmt. Bei verbundenen Stichproben mit dichotomen Variablen wurde der McNemar-Test angewandt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Die Berechnung der statistischen Signifikanzen erfolgte mittels des Statistikverarbeitungsprogrammes SPSS Statistics der Firma IBM.

3. Ergebnisse

3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

An der vorliegenden Untersuchung nahmen 154 konsekutiv diagnostizierte Patienten teil. Dies waren 118 Männer (76,6%) und 36 Frauen (23,4%). Das mittlere Alter zum Einschlusszeitpunkt lag bei 45,1 Jahren ($\pm 11,3$), wobei die Männer mit 44,6 Jahren ($\pm 10,9$) im Mittel etwas jünger waren als die Frauen mit 47,6 Jahren ($\pm 10,9$) ($p=0,1538$).

3.2. Kardiologische Befunde

3.2.1. Erstsymptome

80 Patienten (51,9%) gaben als erste Hauptsymptome eine Dyspnoe mit unterschiedlichen Schweregraden an (Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, Orthopnoe), am zweithäufigsten (10,4%) wurde von den Patienten als erstes eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Leistungsknick oder Müdigkeit bemerkt. Bei 9 Patienten traten als erstes pectanginöse Beschwerden auf, 6 Patienten hatten als erstes periphere Ödeme. Eine Grippesymptomatik oder Husten vor Krankheitsbeginn fand sich bei 9 Patienten, bei 7 Patienten lagen rhythmogene Symptome (Vorhofflimmern, absolute Tachyarrhythmie, Präsynkopen, Herzrasen und Schwindel) vor. Ein Zufallsbefund z.B. im EKG im Rahmen einer OP-Vorbereitung oder eine Diagnostizierung eines asymptomatischen Patienten bei einem Familienscreening oder nach einem stattgefundenen Apoplex trat bei 6 Patienten auf. Die häufigsten Erstsymptome und die Patientenanzahl und –anteil sind in Tabelle 1 dargestellt (Mehrfachnennungen möglich).

Bei 102 unserer Patienten lag der Beginn der Krankheitssymptome weniger als 2 Jahre vor der Diagnosestellung der DCM zurück. Im Mittel betrug die Zeit zwischen ersten Symptomen und Diagnosestellung bei diesen Patienten 2,8 Monate. Ein Patient hatte bereits seit 10,5 Jahren ein Vorhofflimmern, ein anderer gab an, schon seit über 25 Jahren eine Dyspnoesymptomatik bemerkt zu haben. Bei 5 Patienten lag der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnose zwischen 2 und 5 Jahren.

Erstsymptome	n=	%
Dyspnoe	80	51,9
Leistungsknick	16	10,4
Angina	9	5,8
Grippesymptomatik/Husten	9	5,8
Herzrhythmusstörungen	7	4,5
Ödeme	6	3,9
Zufallsbefund/ asymptomatisch	6	3,9
anderes	1	0,6
keine Angaben	37	24,0

Tabelle 1: Häufigste Erstsymptome mit Patientenanzahl und Anteil (%) aus Gesamtgruppe.

3.2.2. Echokardiographische Parameter aller Patienten

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) betrug im Mittel bei allen Patienten (n=153) zum Einschlusszeitpunkt 29,0% (6-48%, Standardabweichung $\pm 8,6\%$) und betrug zum Follow-up-Zeitpunkt bei allen Patienten (n=123) im Mittel 43,8% (12-82%, Standardabweichung $\pm 13,2\%$). Die statistische Signifikanz der Verbesserung wurde - bezogen auf 123 Patienten, von denen zu beiden Untersuchungszeitpunkten EF-Werte zu erheben waren - berechnet und betrug $p < 0,001$.

Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) betrug zum Einschlusszeitpunkt 67,7mm (54-90mm, Standardabweichung $\pm 7,7\text{mm}$) bei allen Patienten (n=153) und lag zum Follow-up-Zeitpunkt bei allen Patienten (n=116) im Mittel bei 61,5mm (50-102mm, Standardabweichung $\pm 9,3\text{mm}$). Auch diese Verbesserung, bezogen auf n=116 Patienten, von denen zu beiden Zeitpunkten LVEDD-Werte vorlagen, war signifikant ($p < 0,001$).

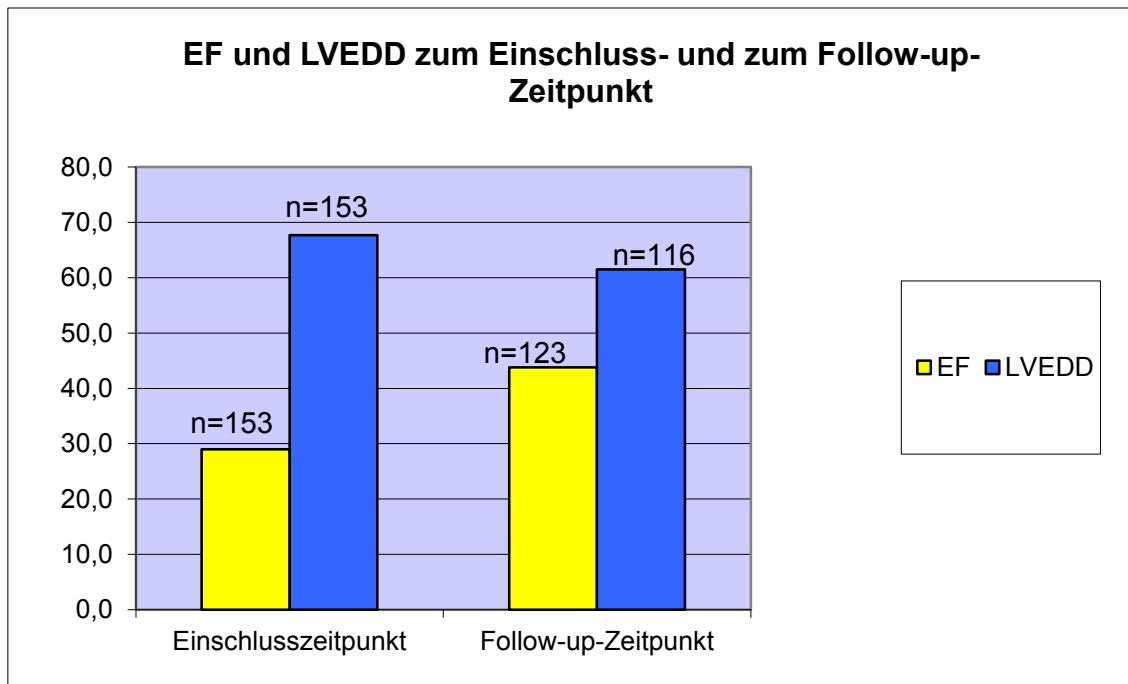


Abbildung 2: EF und LVEDD zum Einschluss- und zum Follow-up-Zeitpunkt

EF und LVEDD bei Männern und Frauen

Zwischen Männern und Frauen bestanden zum Einschlusszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede der EF (EF Männer 29,0% \pm 9,0, EF Frauen 28,9% \pm 7,6), ebenfalls bestanden keine signifikanten Unterschiede der EF zum Follow-up-Zeitpunkt (EF Männer 43,5%, \pm 13,0, EF Frauen 44,8% \pm 13,7). Bezüglich des LVEDD hatten jedoch sowohl zum Einschlusszeitpunkt, als auch zum Follow-up-Zeitpunkt, die Frauen signifikant bessere Ergebnisse ($p_{\text{Einschluss}}=0,006$; $p_{\text{Follow-up}}=0,002$). Zum Einschlusszeitpunkt hatten die Frauen einen LVEDD von 65,1mm \pm 5,4, die Männer von 68,4mm \pm 8,2. Beim Follow-up-Zeitpunkt lag der LVEDD der Frauen bei 57,0mm \pm 6,0mm, während die Männer einen LVEDD von 63,0 \pm 9,7mm hatten.

Die Verbesserung der EF im Untersuchungsverlauf (bezogen auf n=91 Männer und n=32 Frauen) war sowohl bei den Frauen, als auch bei den Männern signifikant. Auch beim LVEDD kam es in beiden Gruppen (bezogen auf n=87 Männer und n=29 Frauen) zu einer signifikanten Verbesserungen.

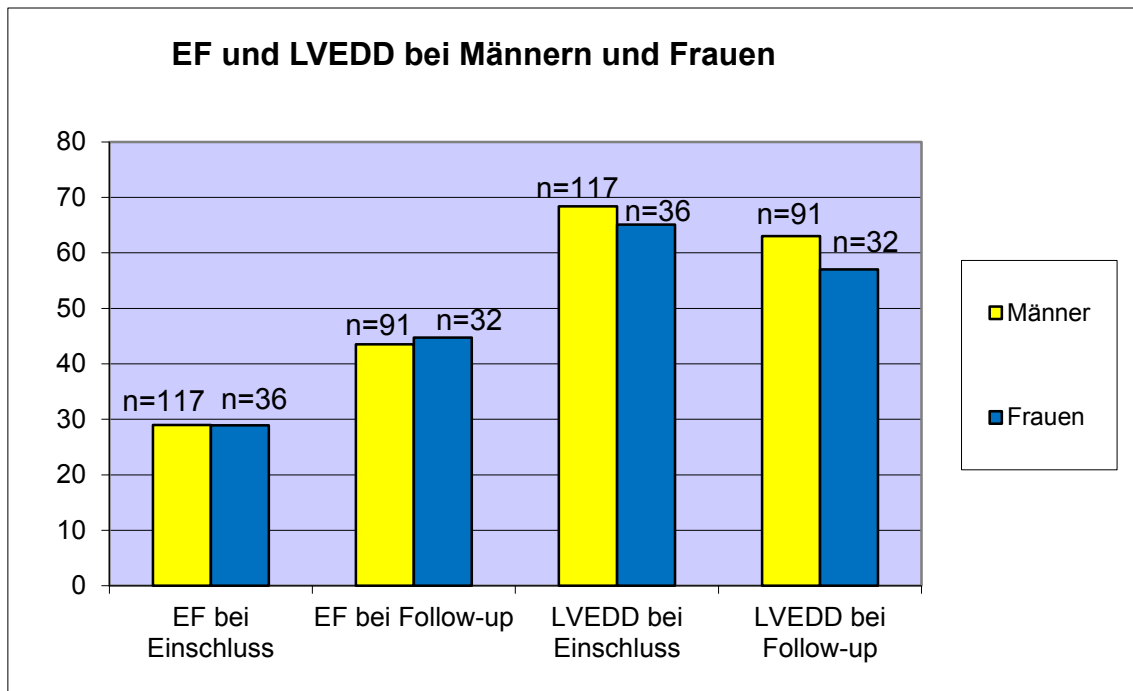


Abbildung 3: EF und LVEDD bei Männern und Frauen zum Einschluss- und zum Follow-up-Zeitpunkt

Anzahl der Patienten der Gesamtgruppe mit verbesserten oder verschlechterten Funktionsparametern

Zum Follow-up-Zeitpunkt konnte von 123 Patienten eine Verbesserung der EF bei 101 Patienten (82%) festgestellt werden. Bei 17 Patienten (14%) kam es jedoch zu einer Verschlechterung der EF und bei 5 Patienten (4%) blieben die Messwerte gleich. Eine Verbesserung des LVEDD trat bei 84 Patienten (72%) von 116 nachuntersuchten Patienten ein, bei 25 Patienten (22%) kam es zu einer Verschlechterung des LVEDD und bei 7 Patienten (6%) blieb der LVEDD gleich.

Patienten mit normalisierter EF und/oder normalisiertem LVEDD

Darüber hinaus fand sich eine Subgruppe von 25 Patienten, bei denen sich die EF im Verlauf auf $\geq 55\%$ normalisiert hatte. Ebenfalls hatte sich der LVEDD bei einer Gruppe von 26 Patienten auf $< 55\text{mm}$ unter Therapie verringert. Beide Parameter zugleich hatten sich bei 12 Patienten, die in Tabelle 2 dargestellt sind, normalisiert.

Patient (Nr.)	m/w	EF bei Einschluss (%)	EF bei Follow-up (%)	LVEDD bei Einschluss (mm)	LVEDD bei Follow-up (mm)
3	m	14	82	79	50
37	m	23	61	72	54
41	m	31	56	71	51
53	w	31	55	58	48
67	m	30	60	61	54
86	m	40	57	65	54
129	m	20	74	62	54
138	m	35	55	66	51
148	w	33	68	73	52
149	w	41	58	57	50
151	w	30	68	62	51
155	w	45	60	59	50

Tabelle 2: EF und LVEDD bei 12 Patienten mit normalisierten echokardiographischen Befunden zum Follow-up-Zeitpunkt.

Patienten mit verschlechterter EF und LVEDD

Eine Verschlechterung sowohl der EF als auch des LVEDDs trat bei 12 Patienten auf. Ein Patient hatte zum Follow-up-Zeitpunkt die gleichen echokardiographischen Befunde wie zum Einschlusszeitpunkt.

Retrospektiver Vergleich zwischen 12 Patienten mit normalisierten und 12 Patienten mit verschlechterten Funktionsparametern

Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den 12 Patienten, deren echokardiographische Parameter sich im Verlauf normalisierten und den 12 Patienten, deren echokardiographische Parameter sich im Verlauf verschlechterten, zum Einschlusszeitpunkt weder für die EF noch für den LVEDD (EF normalisierte Patienten: 31,1% \pm 8,5, EF verschlechterte Patienten: 33,4% \pm 5,8, LVEDD normalisierte Patienten: 65,4mm \pm 6,6, LVEDD verschlechterte Patienten: 68,7mm \pm 7,0).

3.2.3. Klinische Belastbarkeit (NYHA-Stadien)

NYHA-Stadien der Gesamtgruppe

Zum Einschlusszeitpunkt lag das mittlere NYHA-Stadium aller Patienten bei $2,4 \pm 0,7$. Da die meisten Patienten vor dem Einschluss in unsere Untersuchung kardial dekompensiert und bis zum Einschlusszeitpunkt bereits wieder rekompensiert waren, wurde von allen Patienten ($n=131$) ihr schlechtestes NYHA-Stadium im Krankheitsverlauf erhoben. Dieses maximale NYHA-Stadium vor Untersuchungsbeginn lag im Mittel bei $3,3 \pm 0,9$. Zum Follow-up-Zeitpunkt lag das mittlere NYHA-Stadium der Gesamtgruppe bei $1,8 \pm 0,7$ ($n=139$). Von 15 Patienten konnte zum Follow-up-Zeitpunkt kein NYHA-Stadium erhoben werden. Die Verbesserung des NYHA-Stadiums während des Untersuchungszeitraumes, bezogen auf $n=139$ Patienten, von denen zu beiden Zeitpunkten ein NYHA-Stadium erhoben werden konnte, war signifikant ($p<0,001$).

NYHA-Stadien bei Männern und Frauen

Zum Einschlusszeitpunkt hatten Frauen ein signifikant schlechteres mittleres NYHA-Stadium von 2,6 als Männer (NYHA-Stadium 2,3). Zum Follow-up-Zeitpunkt lagen keine signifikanten Unterschiede im NYHA-Stadium zwischen Männern und Frauen vor. Sowohl Männer (bezogen auf $n=105$) als auch Frauen (bezogen auf $n=33$) hatten eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums vom Einschluss- bis zum Follow-up-Zeitpunkt entwickelt. Die einzelnen NYHA-Stadien sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

	Anzahl (n)	maximales NYHA- Stadium vor Einschluss	NYHA- Stadium bei Einschluss	NYHA- Stadium bei Follow-up	P Verbesserung=
Gesamt	154	$3,3 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,7$	$<0,001$ ($n=139$)
Männer	118	$3,2 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,7$	$<0,001$ ($n=105$)
Frauen	36	$3,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,8$	$<0,001$ ($n=33$)
P Männer vs Frauen=		0,373	0,036	0,098	

Tabelle 3: mittlere NYHA-Stadien bei Männern, Frauen und der Gesamtgruppe.

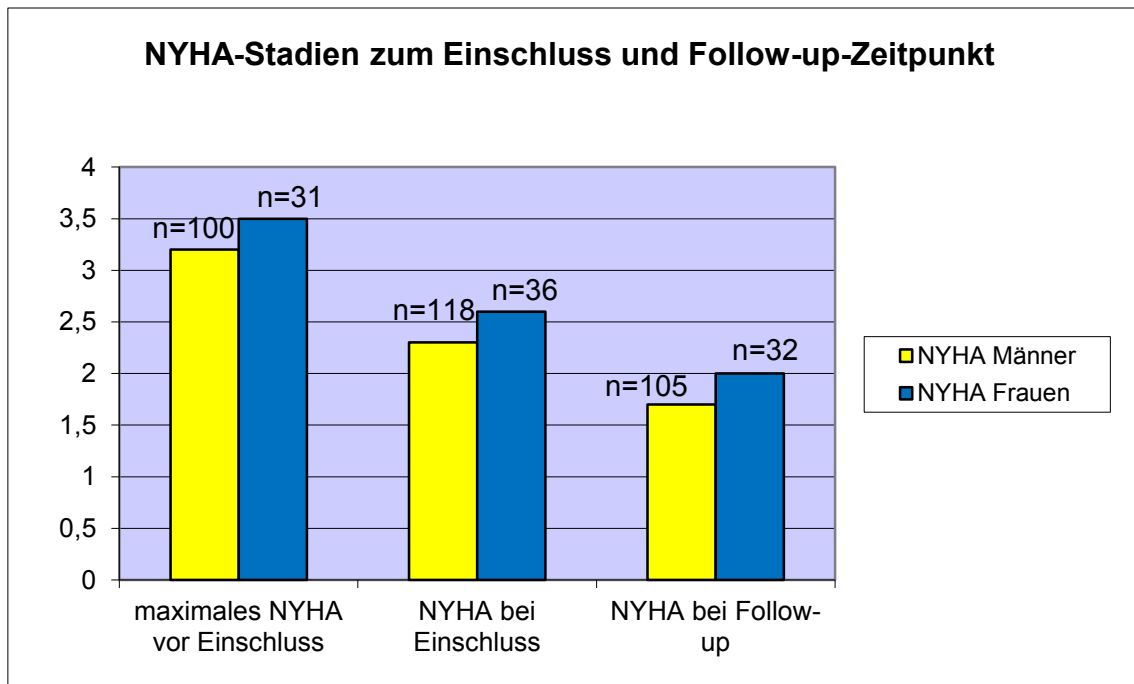


Abbildung 4: NYHA-Stadien bei Männern und Frauen zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

Anzahl und Anteil Patienten in den 4 verschiedenen NYHA-Stadien

Entsprechend des NYHA-Stadiums zum Einschlusszeitpunkt konnten die Patienten vier Gruppen zugeordnet werden und deren kardiologischer Verlauf miteinander verglichen werden. NYHA-Stadium 1-1,5 lag bei 19 Patienten (12,4%) zum Einschlusszeitpunkt vor. Im NYHA-Stadium 2-2,5 befanden sich 66 Patienten (43%) zum Einschlusszeitpunkt und ein NYHA-Stadium 3-3,5 hatten 65 Patienten (42%). Nur bei 4 Patienten (2,6%) lag zum Einschlusszeitpunkt ein NYHA-Stadium 4 vor.

Zum Follow-up-Zeitpunkt lag bei keinem Patienten mehr ein NYHA-Stadium 4 vor, nur noch 22 Patienten (14,3%) gaben ein NYHA-Stadium 3-3,5 an und 55 Patienten (39%) befanden sich im NYHA-Stadium 2-2,5. NYHA-Stadium 1-1,5 lag bei 62 Patienten (40%) vor. Bei 15 Patienten (9,7%) konnte wegen fehlendem Follow-up oder Tod/Herztransplantation kein NYHA-Stadium erhoben werden.

Anzahl der Patienten in den 4 NYHA-Stadien bei Einschluss

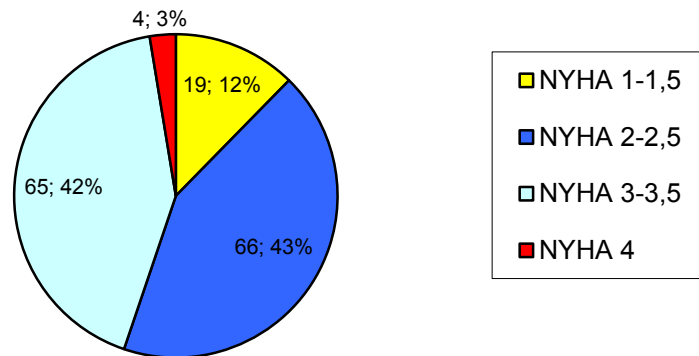


Abbildung 5: Anzahl der Patienten in den 4 NYHA-Stadien bei Einschluss

Anzahl der Patienten in den 4 NYHA-Stadien bei Follow-up

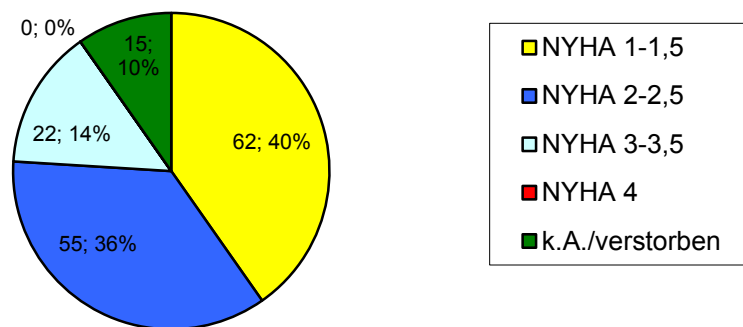


Abbildung 6: Anzahl der Patienten in den 4 NYHA-Stadien bei Follow-up

Vergleich des NYHA-Stadienverlaufes und des Verlaufes von EF und LVEDD bei Patienten in Abhängigkeit ihres NYHA-Stadiums zum Einschlusszeitpunkt

Das NYHA-Stadium aller vier Patientengruppen lag zum Follow-up-Zeitpunkt zwischen 1,4 und 2,0. Statistisch signifikante Unterschiede lagen dabei nur zwischen den Patienten mit einem initialen NYHA-Stadium von 1-1,5 und dem initialen NYHA-Stadium von 3-3,5 vor: erstere hatten zum Follow-up-Zeitpunkt ein mittleres NYHA-Stadium von 1,4, während die zweite Gruppe ein mittleres NYHA-Stadium von 1,9 hatte ($p < 0,001$).

Bezogen auf die Patienten, von denen zu beiden Zeitpunkten Untersuchungswerte vorlagen, konnten signifikante Verbesserungen der NYHA-Stadien im Untersuchungsverlauf für die Patienten mit einem initialen NYHA von 2-2,5 und 3-3,5 nachgewiesen werden ($p_{\text{Verbesserung}} < 0,001$). In den Gruppen mit einem NYHA-Stadium von 1-1,5 und 4 waren die Veränderungen im Untersuchungsverlauf, wohl bedingt durch die zum Teil sehr kleine Patientenanzahl, nicht signifikant. Der Verlauf der NYHA-Stadien in Bezug auf das initiale NYHA-Stadium am Einschlusszeitpunkt ist in Abbildung 7 dargestellt.

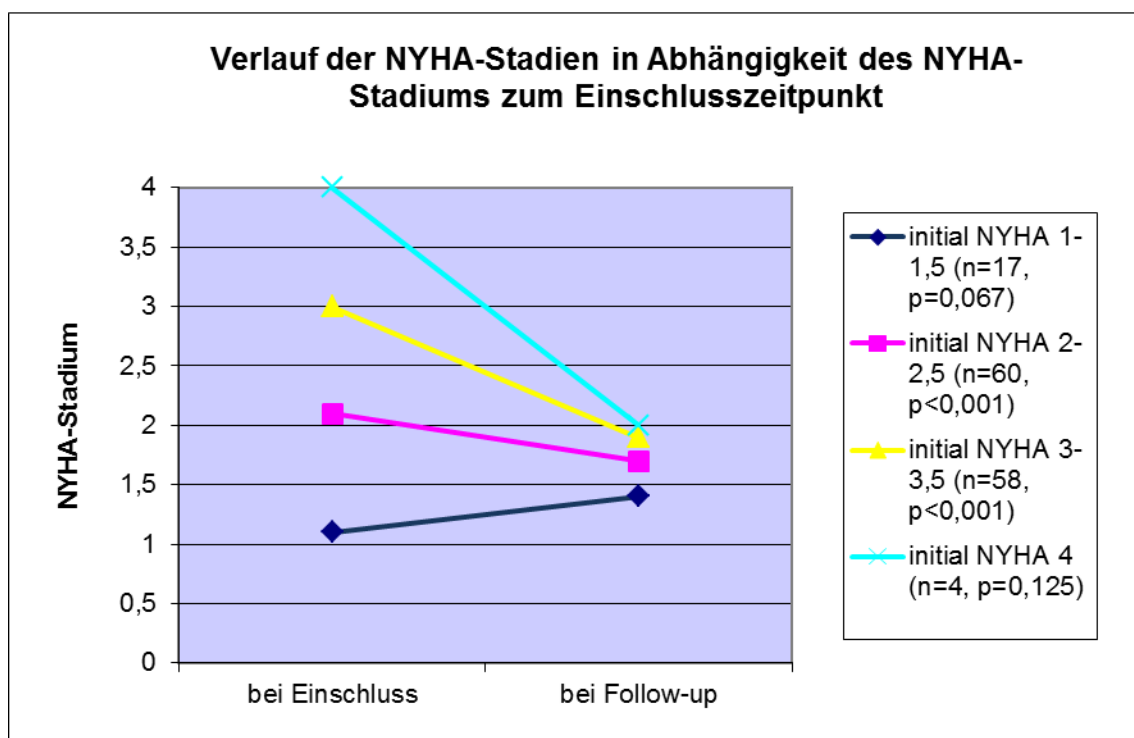


Abbildung 7: Verlauf der NYHA-Stadien in den Patientengruppen in Abhängigkeit ihres NYHA-Stadiums zum Einschlusszeitpunkt

Zum Einschlusszeitpunkt fanden sich bezüglich der EF sich nur geringfügige, nicht signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Auch wenn die Patienten mit initialem NYHA 1-1,5 die beste mittlere EF mit 30,6% \pm 9,3 hatten und Patienten mit initialem NYHA 4 die schlechteste EF mit 25,5% \pm 9,5, so spiegelt sich aufgrund der fehlenden Signifikanz das klinische Befinden nicht eindeutig in den echokardiographischen Parametern wieder. Auch der mittlere LVEDD war zwischen den vier Gruppen nicht signifikant unterschiedlich und der größte LVEDD von 68,8mm \pm 8,7 fand sich nicht in der schlechtesten Gruppe, sondern bei den Patienten mit einem initialen NYHA-Stadium von 2-2,5. Die EF- und LVEDD-Werte zum Einschluss- und zum Follow-up-Zeitpunkt in Abhängigkeit des initialen NYHA-Stadiums der Patienten können den Abbildungen 8 und 9 entnommen werden.

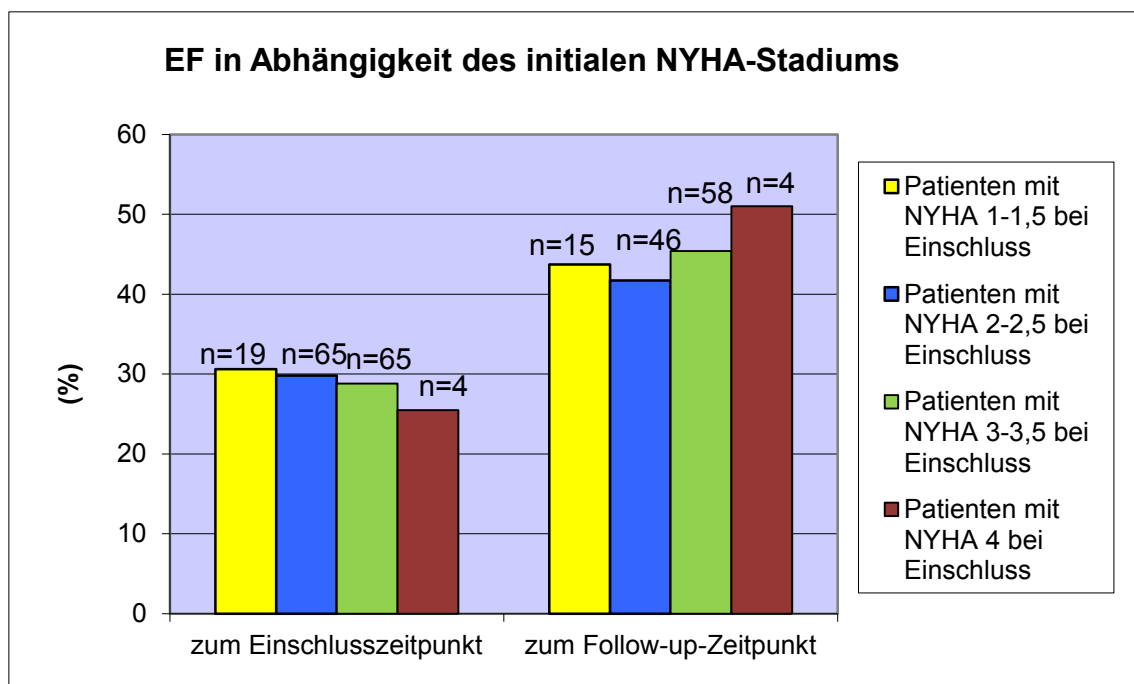


Abbildung 8: EF bei Patienten in Abhängigkeit ihres initialen NYHA-Stadiums

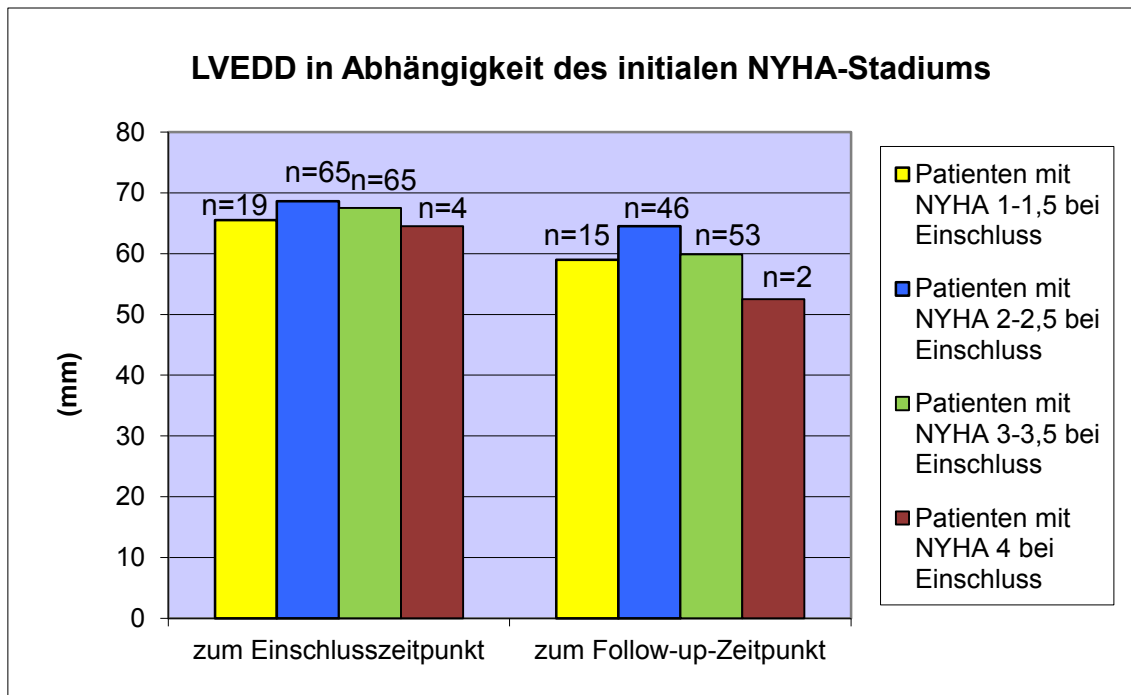


Abbildung 9: LVEDD der Patientengruppen in Abhängigkeit ihres initialen NYHA-Stadiums

Zum Follow-up-Zeitpunkt hatte sich die EF bei den Patienten mit initialem NYHA-Stadium 1-1,5 (bezogen auf n=15 Patienten), 2-2,5 (bezogen auf n=48 Patienten) und 3-3,5 (bezogen auf n=4 Patienten) signifikant verbessert. Die Verbesserung des LVEDD war in diesen Patientengruppen ebenfalls signifikant. In Tabelle 4 ist der Verlauf von EF und LVEDD in Abhängigkeit des initialen NYHA-Stadiums für Patienten mit zu beiden Zeitpunkten vorliegenden Untersuchungswerten dargestellt.

Patienten mit einem initialen NYHA-Stadium 4 hatten den kleinsten LVEDD mit $52,5\text{mm} \pm 7,5$. Hier waren jedoch aufgrund der geringen Patientenanzahl mit nur vier Patienten, wovon nur zwei eine Follow-up-Echokardiographie erhalten hatten, weder die Verbesserung noch der Unterschied zum LVEDD der anderen Gruppen statistisch repräsentativ.

Verlauf der EF	Patienten mit initialem NYHA- Stadium 1-1,5 (n=15)	Patienten mit initialem NYHA- Stadium 2-2,5 (n=48)	Patienten mit initialem NYHA- Stadium 3-3,5 (n=58)	Patienten mit initialem NYHA- Stadium 4 (n=2)
bei Einschluss (%)	32,7 ±8,1	29,9 ±8,9	28,0 ±8,7	26,0 ±12,7
bei Follow-up (%)	43,7 ±10,0	41,7 ±13,2	45,4 ±14,1	51,0 ±1,4
p Verbesserung	0,007	<0,001	<0,001	0,197
Verlauf des LVEDD	Patienten mit initialem NYHA- Stadium 1-1,5 (n=15)	Patienten mit initialem NYHA- Stadium 2-2,5 (n=46)	Patienten mit initialem NYHA- Stadium 3-3,5 (n=53)	Patienten mit initialem NYHA- Stadium 4 (n=2)
bei Einschluss (mm)	64,1 ±5,6	69,2 ±8,9	67,7 ±6,2	67,0 ±1,4
bei Follow-up (mm)	59,0 ±8,3	64,5 ±11,3	59,9 ±6,6	52,5 ±10,6
p Verbesserung	0,014	0,002	<0,001	0,268

Tabelle 4: Verlauf von EF und LVEDD in den unterschiedlichen vier NYHA-Gruppen.

3.2.4. Elektrokardiographische Befunde (Vorhofflimmern/LSB)

Vorhofflimmern in der Gesamtgruppe

19 Patienten (12,3%) aus unserer gesamten Untersuchungsgruppe hatten zum Einschlusszeitpunkt ein Vorhofflimmern. Ein Sinusrhythmus lag bei 132 Patienten vor (85,7%), keine Angaben haben wir bei 3 Patienten. Alle 19 Patienten mit Vorhofflimmern waren männlich. Bei 9 der initial 19 Patienten mit Vorhofflimmern persistierte das Vorhofflimmern bis zum Follow-up-Zeitpunkt (bei einem Patienten trotz Kardioversion), bei 5 Patienten hatte sich das Vorhofflimmern zurückgebildet (bei 2 Patienten unter Kardioversion) und von den übrigen 5 Patienten liegen keine weiteren Angaben vor. Ein Patient hatte ein Vorhofflimmern neu entwickelt. Am Follow-up-Zeitpunkt lag demnach bei 10 von 113 Patienten (8,8%) ein Vorhofflimmern vor, dies entsprach 6,5% der Gesamtgruppe.

Linksschenkelblöcke in der Gesamtgruppe

36 Patienten (23,4%) hatten bereits zum Untersuchungsbeginn einen Linksschenkelblock. Dies waren 22 Männer (61,1%) und 14 Frauen (38,9%). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten 30 Patienten (19,5% der Gesamtgruppe, 25,6% der überlebenden Patienten mit EKG-Untersuchung zum Follow-up-Zeitpunkt) einen LSB. Dies waren 18 Männer und 12 Frauen.

3.3. Ereignisse vor Untersuchungsbeginn und während des Untersuchungszeitraumes

3.3.1. Hospitalisationen

Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardialen Dekompensationen vor Untersuchungsbeginn und im Untersuchungszeitraum

91 Patienten (59,1% der Gesamtgruppe) hatten vor dem Einschluss in unsere Untersuchung mindestens einen Krankenhausaufenthalt (1-3) aufgrund einer kardialen Dekompensation gehabt. Von den übrigen 63 Patienten hatten 41 niemals eine kardiale Dekompensation erlitten, bei 22 Patienten konnten hierzu keine Angaben eruiert werden.

Im Verlauf unserer Untersuchung hatten 8 Patienten (12,3% der Gesamtgruppe) mindestens einen Krankenhausaufenthalt (1-3) aufgrund einer kardialen Dekompensation. Diese traten noch im Monat des Untersuchungseinschlusses, sowie nach 2, 4, 6, 8, 9, 10 und 13 Monaten auf. 5 dieser Patienten (62,5%) waren bereits vor dem Untersuchungsbeginn mindestens einmal kardial dekompensiert. Ein Patient verstarb im Rahmen der kardialen Dekompensation vier Monate nach Untersuchungsbeginn. 121 Patienten waren während des Untersuchungszeitraumes nicht dekompensiert, bei 25 Patienten fehlen uns Hinweise für eine Dekompensation. Von diesen 146 Patienten waren 86 (58,9%) vor dem Untersuchungsbeginn mindestens einmal kardial dekompensiert.

Krankenhausaufenthalte aufgrund anderer Ursachen

Auch 76 der nicht dekompensierten Patienten hatten zum Teil mehrere Krankenhausaufenthalte während des Untersuchungsjahres:

- geplante Aufenthalte (1-2) für kardiale Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung): 17 Patienten
- geplante Aufenthalte (1-2) für kardiale Therapien: 31 Patienten mit ätiologiespezifischer medikamentöser Therapie, 3 Kardioversionen
- ICD- oder CRT-Implantationen: 17 Patienten
- AHB/Rehabilitationsmaßnahmen: 4 Patienten
- Rhythmogene Ereignisse: 3 Patienten (1 Vorhofflimmern, 1 Tachyarrhythmia absoluta, 1 Synkope)
- ICD-/CRT-Komplikationen: 3 Patienten (2 Vena subclavia-Thrombosen, 1 Sondendislokation)
- Andere Ursachen: 3 Patienten (1 Halswirbelkörper-Fraktur, 1 tiefe Venenthrombose, 1 hypertensive Entgleisung)

Die 8 kardial dekompensierten Patienten hatten ebenfalls noch weitere Krankenhausaufenthalte aufgrund folgender Ursachen:

- geplante Aufenthalte für kardiale Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung und Abklärung Herztransplantation): 4 Patienten
- geplante Aufenthalte für kardiale Therapien (medikamentöse ätiologiespezifische Behandlung): 1 Patient
- ICD- oder CRT-Implantationen: 4 Patienten
- ICD-/CRT-Komplikationen: 1 Patient (CRT-Korrektur)
- Andere Ursachen: 1 Patient (Apoplex)

3.3.2. Herztransplantationen

Während des Untersuchungszeitraumes hatte ein Patient eine Herztransplantation erhalten. Dieser Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation 26 Jahre alt und war seit 16 Monaten an einer DCM mit Virusbelastung erkrankt. Die Transplantation fand 8 Monate nach Einschluss in unsere Untersuchung statt. Zum Einschlusszeitpunkt lagen EF und LVEDD bei 27% und 72mm.

3.3.3. ICD/ CRT-D und CRT-Implantationen

Patienten mit ICD

44 Patienten (28,6%) aus unserer Untersuchung hatten einen implantierten ICD, wobei es sich bei 17 Patienten um einen CRT-D handelte. Bei 11 Patienten war der ICD bereits vor Einschluss in unsere Untersuchung implantiert worden, 34 weitere hatten während des Untersuchungszeitraumes einen ICD erhalten. Bei einem Patienten musste dieser wegen Komplikationen wieder explantiert werden. Daher wird dieser Patient im Folgenden zu der Gruppe der Patienten ohne ICD gerechnet. Von den 44 ICD-Patienten waren 33 männlich und 11 weiblich. Bei 7 Patienten war der ICD als Primärprophylaxe implantiert worden. Bei 13 Patienten waren anhaltende ventrikuläre Tachykardien im Langzeit-Ekg oder während einer Herzkatheteruntersuchung aufgetreten, oder die Patienten hatten ein Kammerflimmern mit nachfolgender Reanimation überlebt gehabt. Keine Angaben bezüglich der Implantationsindikation liegen bei 24 Patienten vor. (Kein ICD bei 105 Patienten, keine Angaben bei 5 Patienten).

Anteil Patienten mit CRT

Aus unserer Untersuchungsgruppe hatten 21 Patienten (13,6%) einen CRT erhalten. Dies waren 6 Frauen und 15 Männer. Nur vier Patienten hatten einen reinen CRT, 17 Patienten hatten ein CRT-D Gerät implantiert erhalten. (Kein CRT bei 128 Patienten, keine Angaben bei 5 Patienten)

3.3.4. Adäquate ICD-Therapieereignisse

4 ICD-Patienten (entsprechend 9,1% aller ICD-Patienten) hatten insgesamt 5 adäquate antitachykarde Ereignisse gehabt. Dies waren 2 Schockabgaben und 3 Episoden von antitachykardem "Pacing" bei anhaltender ventrikulärer Tachykardie. Die Ereignisrate lag damit bei 11,4%. Die Ereignisse traten 1, 8 und 10 Monate nach Untersuchungsbeginn auf, bei einem Patienten im Monat des Untersuchungseinschlusses. In Bezug auf die ICD-Implantation traten die Ereignisse 1, 8 und 12 Monate nach Implantation auf und bei einem Patient im Monat der Implantation. Bei den 4 Patienten mit ICD-Therapieereignissen handelte es sich um drei Männer und eine Frau.

3.3.5. Kardiopulmonale Reanimationen

Eine kardiopulmonale Reanimation mit oder ohne Defibrillation musste bei 6 Patienten (5 Männern, eine Frau) durchgeführt werden. Vier Patienten wurden im Monat vor Einschluss, zum Teil im häuslichen Bereich reanimationspflichtig. Dies führte bei zwei dieser Patienten zur Diagnose einer DCM. Alle vier Patienten haben anschließend einen ICD erhalten. Ein anderer Patient verstarb einen Monat nach Untersuchungsbeginn an einem plötzlichen Herztod mit frustraner Reanimation, eine weitere Patientin verstarb an einem hypoxischen Hirnschaden nach einer Reanimation bei Kammerflimmern.

3.3.6. Todesfälle

Während des Untersuchungszeitraumes verstarben 5 Patienten. Die Todesursachen waren dreimal kardialer Genese (einmal plötzlicher Herztod, einmal prolongierte kardiale Dekompensation, einmal Kammerflimmern), ein Patient beging Suizid und bei einem Patienten sind Todesursache und Todesdatum unklar. Die Patienten, deren Todesursachen und –daten vorliegen, verstarben nach 1, 2, 4 und 24 Monaten.

Eintreten des Ereignisses vor/nach Einschluss (in Monaten)	Herztrans- plantation	Tod	CPR	ICD-Therapie
Patient 2				10
Patient 8		unbekannt		
Patient 10				1
Patient 18		24		
Patient 36			0	0
Patient 47		2	1	
Patient 65		1	1	
Patient 99	8			
Patient 101				8
Patient 102			0	
Patient 117		4		
Patient 121			- 1	
Patient 150			- 1	

Tabelle 5: Monat des Eintretens des überlebten/nicht überlebten lebensbedrohenden Ereignisses.

Tabelle 5 beschreibt die 13 Patienten mit überlebten oder nicht-überlebten lebensbedrohenden Ereignis und dem Monat des Ereigniseintrittes (nach Untersuchungsbeginn).

3.4. Mortalität und ereignisfreie Überlebensrate

3.4.1. Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität bezieht sich auf alle Patienten, die zum Follow-up kontaktiert werden konnten (146 mit Follow-up und 2, die ein Follow-up abgelehnt hatten). Unter Einbeziehung der Herztransplantation betrug die Überlebensrate 95,9%, ohne Einbeziehung der Transplantation 96,6%. Da der Nachuntersuchungszeitraum bei im Mittel 14,3 Monate lag (7-24 Monate), wird zur Vereinfachung im Folgenden von einer Einjahresüberlebensrate gesprochen.

3.4.2. Ereignisfreie Überlebensrate

Unter Einbeziehung der Herztransplantation und der adäquaten antitachykarden Ereignisse lag die ereignisfreie Einjahresüberlebensrate bei 93,2%.

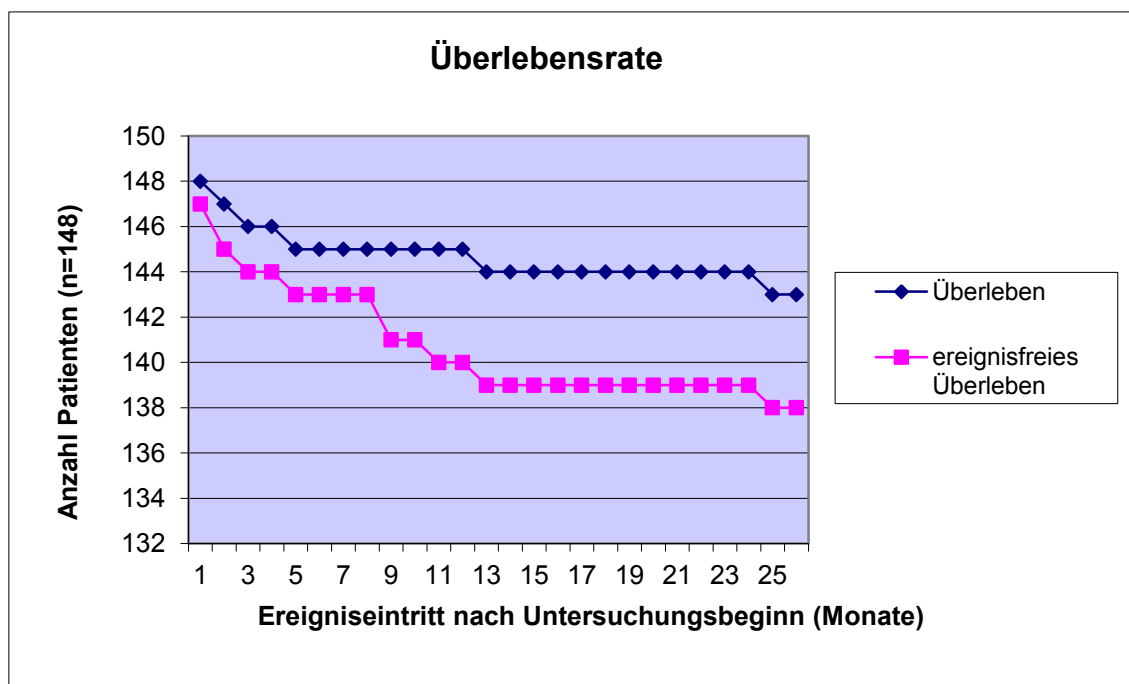


Abbildung 10: Überleben und ereignisfreies Überleben nach Untersuchungsbeginn bezogen auf die Anzahl der Patienten

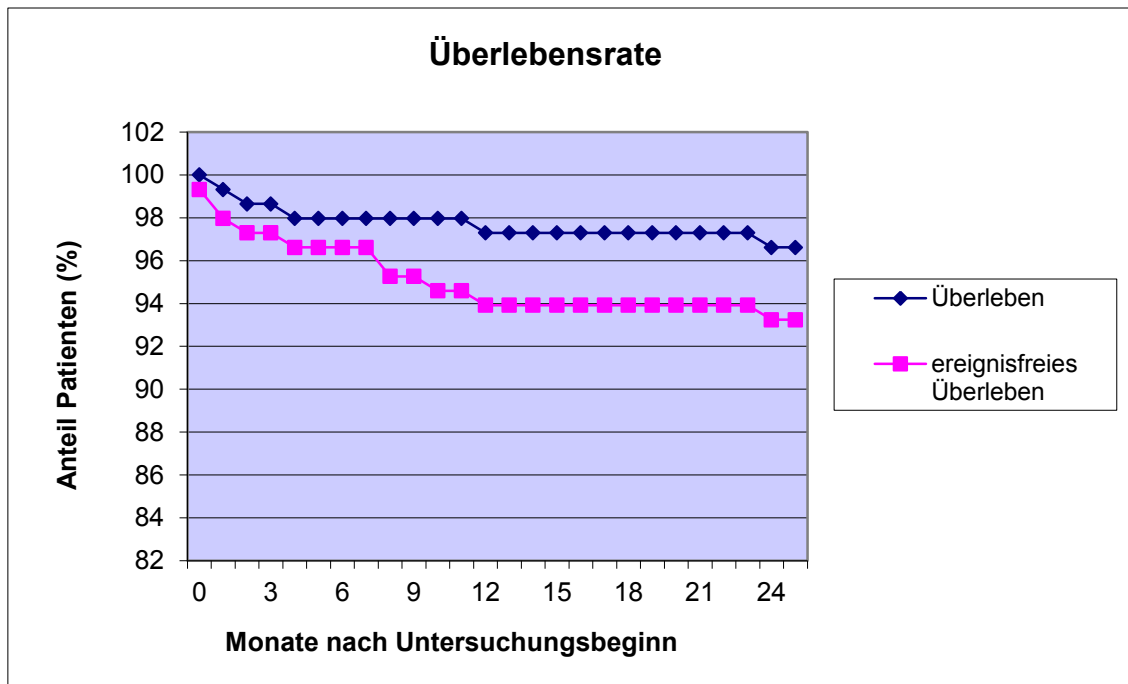


Abbildung 11: Überleben und ereignisfreies Überleben nach Untersuchungsbeginn in % der Gesamtgruppe

3.5. Subgruppenanalyse

3.5.1. Virale und entzündliche DCM

Anzahl und Anteil Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Nahezu alle Patienten hatten eine Herzkatheteruntersuchung zum Ausschluss einer KHK und eine Endomyokardbiopsie (n=152) absolviert. Die Endomyokardbiopsie wurde immunhistochemisch und molekularbiologisch aufgearbeitet, so dass eine ätiologische Zuordnung in DCM, inflammatorische DCM (DCMi), DCM mit Virusnachweis und inflammatorische DCM mit Virusnachweis erfolgen konnte.

82 Patienten (54%) hatten eine DCM, 38 (25%) eine inflammatorische DCM, 17 (11%) eine DCM mit Virusnachweis und 15 Patienten (10%) hatten eine inflammatorische DCM mit Virusnachweis.

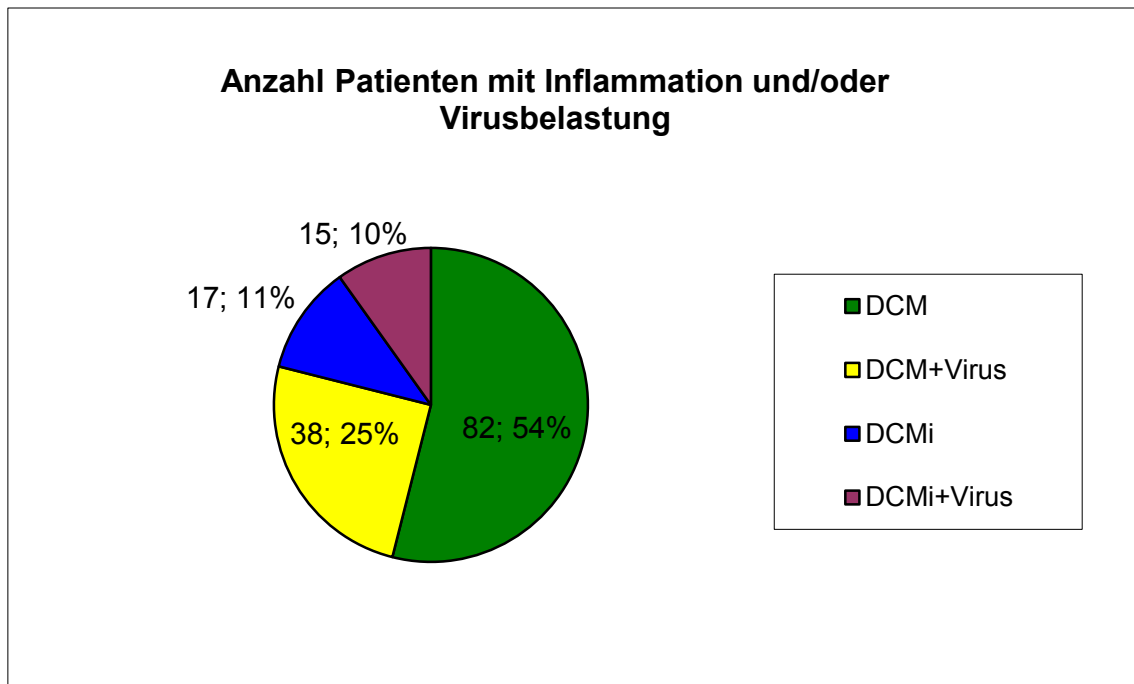


Abbildung 12: Anzahl Patienten mit Inflammation und/oder Viruspersistenz

Altersverteilung von Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Das mittlere Alter der Patienten lag zwischen 43,0 Jahren und 46,6 Jahren. Die Altersverteilung war nicht signifikant unterschiedlich.

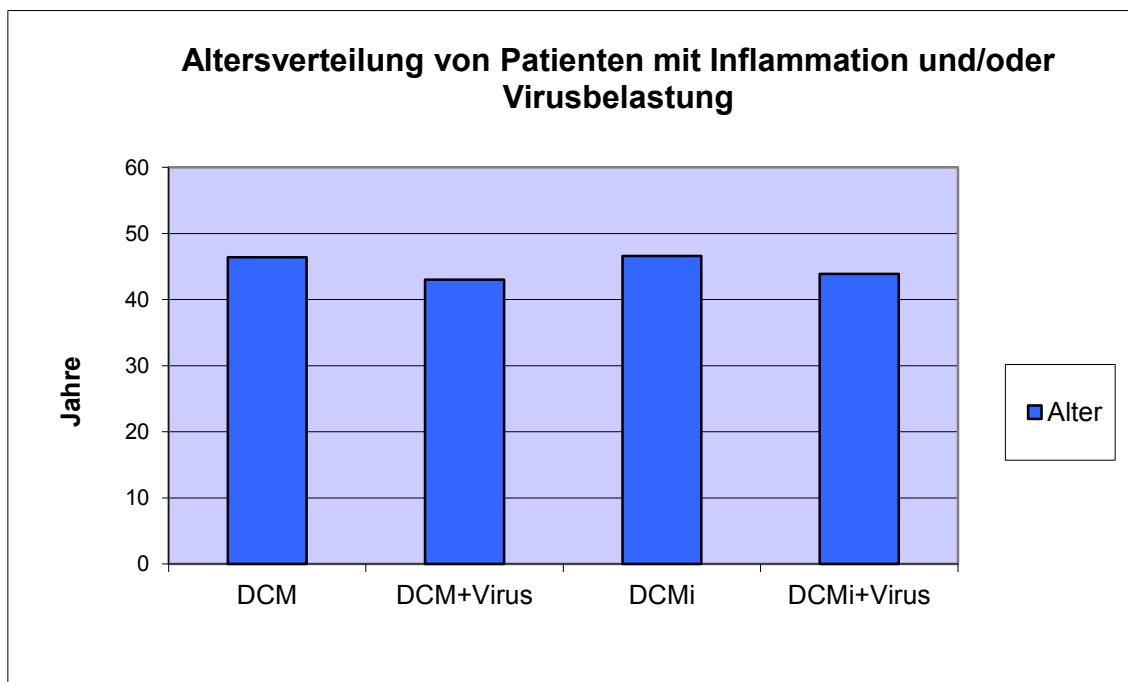


Abbildung 13: Altersverteilung von Patienten mit Inflammation und/oder Virusbelastung

Männer und Frauenanteil unter Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

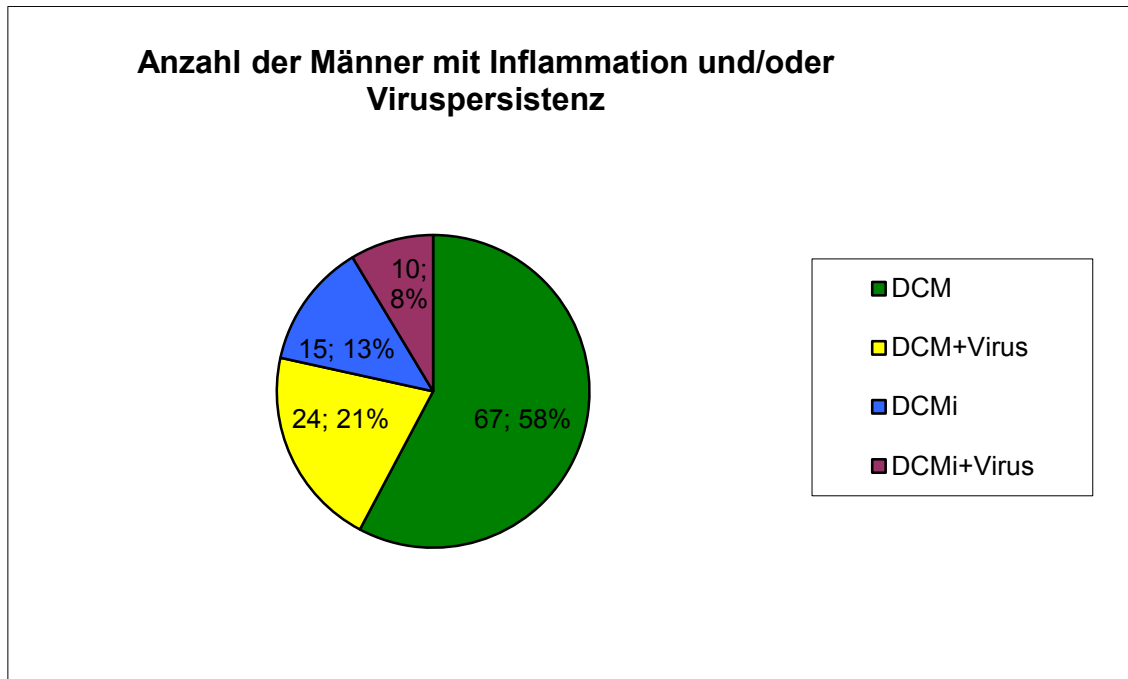


Abbildung 14: Anzahl der Männer mit Inflammation und/oder Viruspersistenz

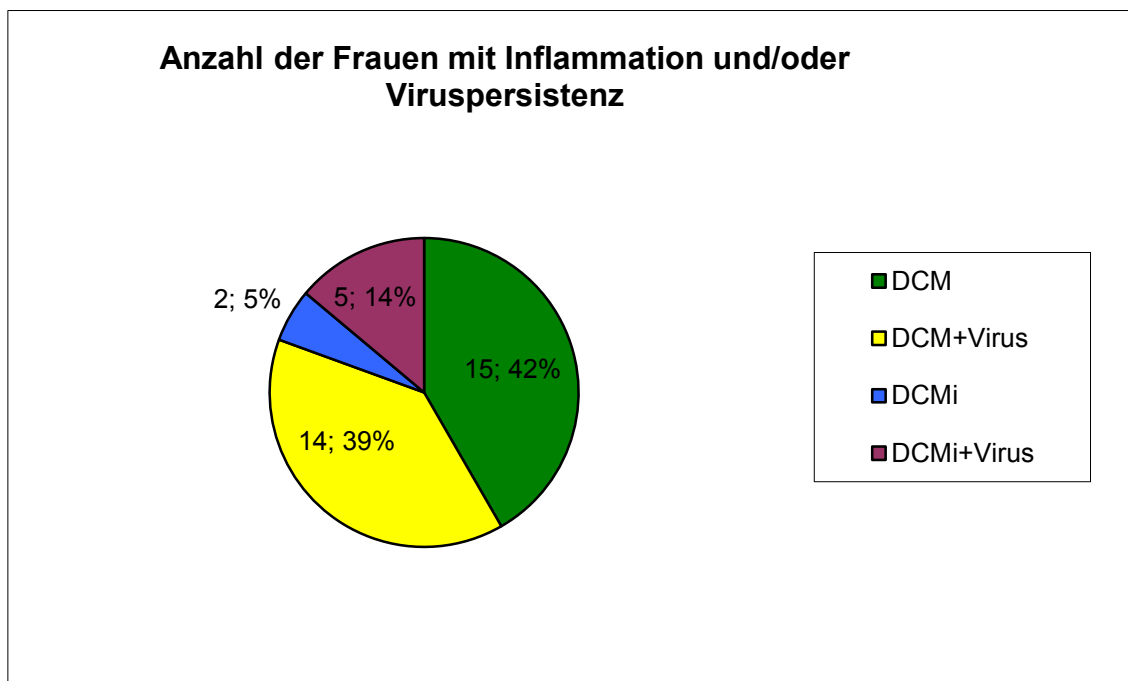


Abbildung 15: Anzahl der Frauen mit Inflammation und/oder Viruspersistenz

67 Männer (57%) hatten eine DCM, 24 (21%) hatten eine DCM mit Virusbelastung und 25 Männer (22%) hatten eine inflammatorische DCM, wovon 10 zusätzlich eine Virusbelastung hatten.

Die 36 Frauen in unserer Untersuchung hatten zu fast gleichen Anteilen eine DCM mit und ohne Virusnachweis. Nur 2 Frauen (5,6%) hatten eine inflammatorische DCM und nur 5 (13,9%) hatten eine inflammatorische DCM mit Virusnachweis.

Es fiel auf, dass der Anteil an Frauen am höchsten unter den Patienten mit DCM und Virusnachweis mit 36,8% war. Der Anteil an Frauen war mit nur 18,3% unter den DCM-Patienten ohne Virusbelastung signifikant geringer ($p=0,039$).

Anteil an Patienten mit familiärer DCM unter den Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Es fanden sich unter den Patienten mit DCM und Virusnachweis 10 Patienten, die eine familiäre DCM hatten. Dies entspricht einem Anteil von 30,3%. Von den Patienten mit DCM ohne Virusbeteiligung und von den Patienten mit Inflammation mit und ohne Viruslast hatten deutlich weniger eine familiäre DCM (16,9%, 15,4% und 12,5%) (nicht signifikant).

	mittleres Alter	Anteil Frauen	Anteil fDCM
DCM (n=82)	46,4 Jahre	18,3%	16,9% (n=77)
DCM+Virus (n=38)	43,0 Jahre	36,8%	30,3% (n=33)
DCMi (n=17)	46,6 Jahre	11,8%	12,5% (n=16)
DCMi+Virus (n=15)	43,9 Jahre	33,3%	15,4% (n=13)
pDCM vs. DCM+Virus	0,1414	0,039	0,130
pDCM vs. DCMi	0,9587	0,729	0,737
pDCM+Virus vs. DCMi	0,2702	0,106	0,290
pDCM vs. DCMi+Virus	0,4255	0,294	1,000
pDCM+Virus vs. DCMi+Virus	0,7990	1,000	0,461
pDCMi vs. DCMi+Virus	0,3517	0,209	1,000

Tabelle 6: Altersunterschied, Frauenanteil und Patienten mit fDCM bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung.

EF und LVEDD der Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Wie aus Abbildung 16 ersichtlich, lag die mittlere EF bei allen vier Patientengruppen zwischen 28,0% und 30% (keine signifikanten Unterschiede). Zum Follow-up-Zeitpunkt lag in allen Gruppen eine deutlich bessere mittlere EF vor. Die beste mittlere EF hatten Patienten mit DCM ohne Virus mit 44,6%, die schlechteste mittlere EF mit 41,5% hatten Patienten mit DCM mit Virusnachweis (nicht signifikant).

Der LVEDD lag zum Einschlusszeitpunkt zwischen 69,2mm (Patienten mit inflammatorischer DCM mit Virusnachweis), und 67,1mm (Patienten mit inflammatorischer DCM ohne Virusnachweis). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten Patienten mit inflammatorischer DCM mit Virusbelastung den größten LVEDD mit 64,1mm. Den kleinsten LVEDD mit 60,3mm hatten Patienten mit einer DCM ohne Virus. Weder zum Einschlusszeitpunkt noch zum Follow-up-Zeitpunkt waren die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant.

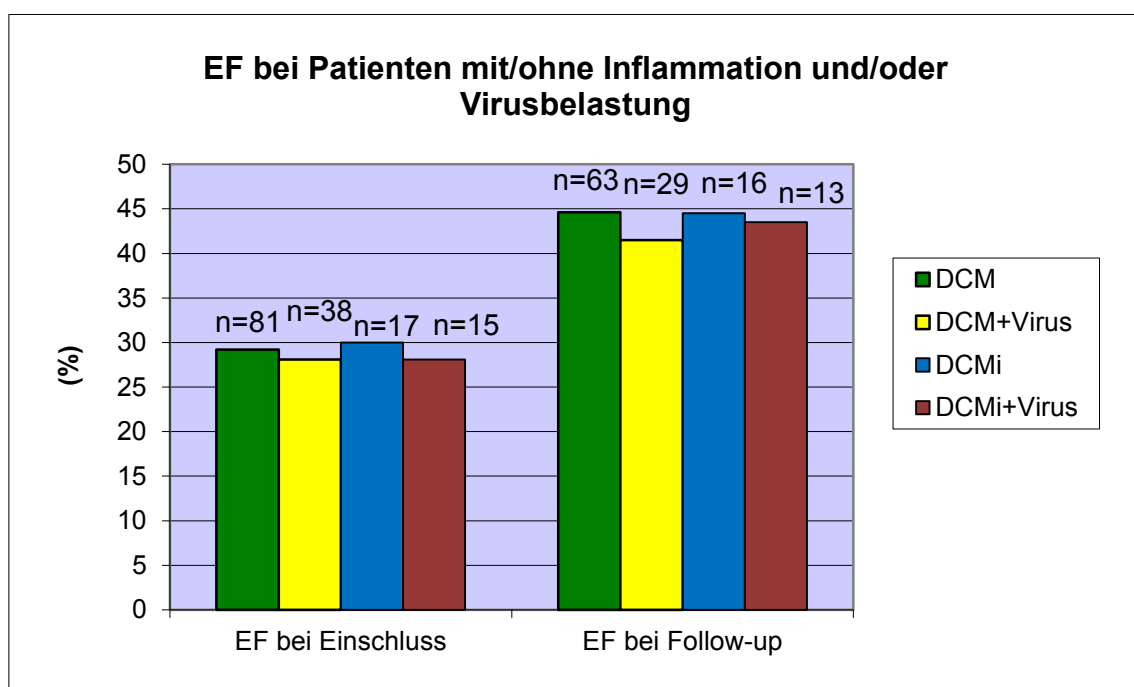


Abbildung 16: EF zum Einschluss- und Follow-up-Zeitpunkt bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Viruslast

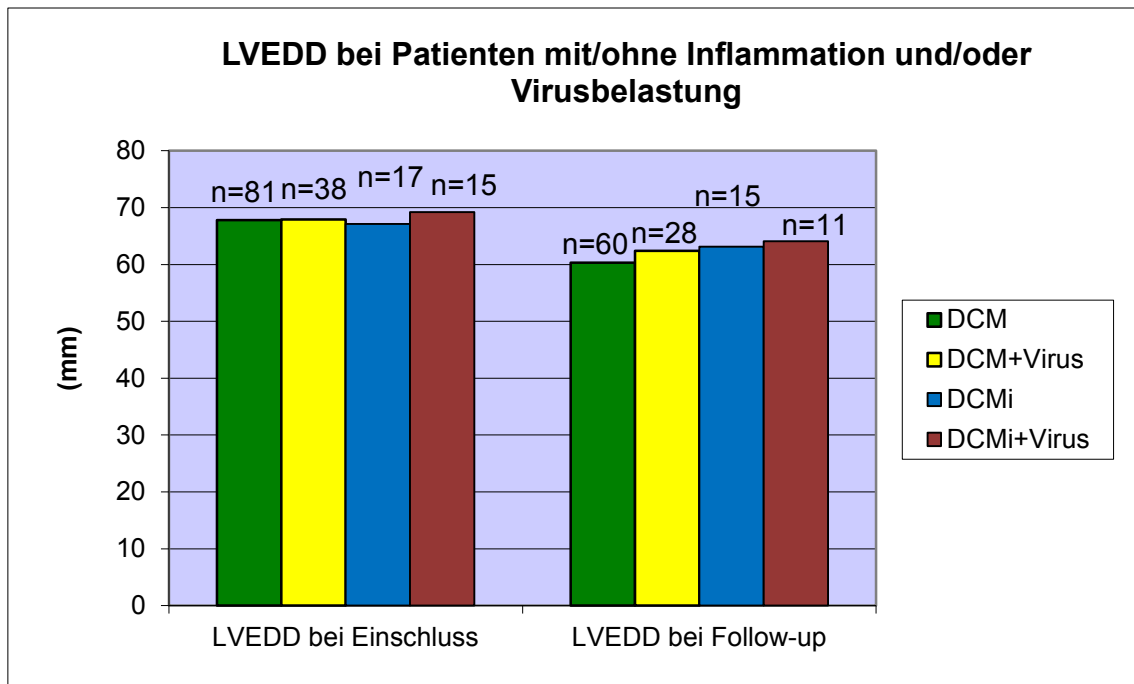


Abbildung 17: LVEDD zum Einschluss- und Follow-up-Zeitpunkt bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Die Verbesserungen der EF während des Untersuchungszeitraumes waren, bezogen auf n=63 Patienten mit DCM, n=29 Patienten mit viraler DCM, n=16 Patienten mit inflammatorischer DCM und auf n=11 Patienten mit inflammatorischer DCM mit Virusbelastung, in allen Gruppen signifikant.

Bezüglich des LVEDD war es bei den Patienten mit DCM (bezogen auf n=60), den Patienten mit DCM und Virusbelastung (bezogen auf n=28) und bei Patienten mit inflammatorischer DCM (n=15) zu einer signifikanten Verbesserung während des Untersuchungszeitraumes gekommen. Die vorliegenden Parameter sind der Tabelle 7 und der Tabelle 8 zu entnehmen.

	EF bei Einschluss (%)	EF bei Follow-up (%)	pVerbesserung=
DCM (n=63)	29,4 ±9,2	44,6 ±13,8	<0,001
DCM+Virus (n=29)	28,2 ±8,2	41,5 ±11,8	<0,001
DCMi (n=16)	29,9 ±6,6	44,5 ±12,2	0,001
DCMi+Virus (n=13)	29,5 ±11,1	43,5 ±16,4	0,004

Tabelle 7: Verlauf des LVEDD während des Untersuchungszeitraumes bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Viruslast.

	LVEDD bei Einschluss	LVEDD bei Follow- up	pVerbesserung=
DCM (n=60)	67,1 ±6,6	60,3 ±7,4	<0,001
DCM+Virus (n=28)	69,0 ±7,7	62,4 ±9,1	0,008
DCMi (n=15)	68,1 ±5,5	63,1 ±9,3	0,023
DCMi+Virus (n=11)	70,8 ±10,9	64,1 ±17,4	0,104

Tabelle 8: Verlauf des LVEDD während des Untersuchungszeitraumes bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung.

NYHA-Stadien der Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Das maximale NYHA-Stadium lag im Mittel in allen ätiologischen Gruppen zwischen 3,2 und 3,4 (nicht signifikant). Zum Einschlusszeitpunkt lag das mittlere NYHA-Stadium bei allen Gruppen zwischen 2,4 und 2,5 (nicht signifikant) und zum Follow-up-Zeitpunkt zwischen 1,9 und 1,6. Mit einem NYHA-Stadium von 1,9 hatten Patienten mit DCM ohne Viruspersistenz ein signifikant schlechteres NYHA-Stadium als DCM-Patienten mit Virus (NYHA-Stadium 1,6, $p=0,037$). Die Unterschiede zu den anderen Gruppen waren nicht signifikant und sind in Abbildung 18 dargestellt.

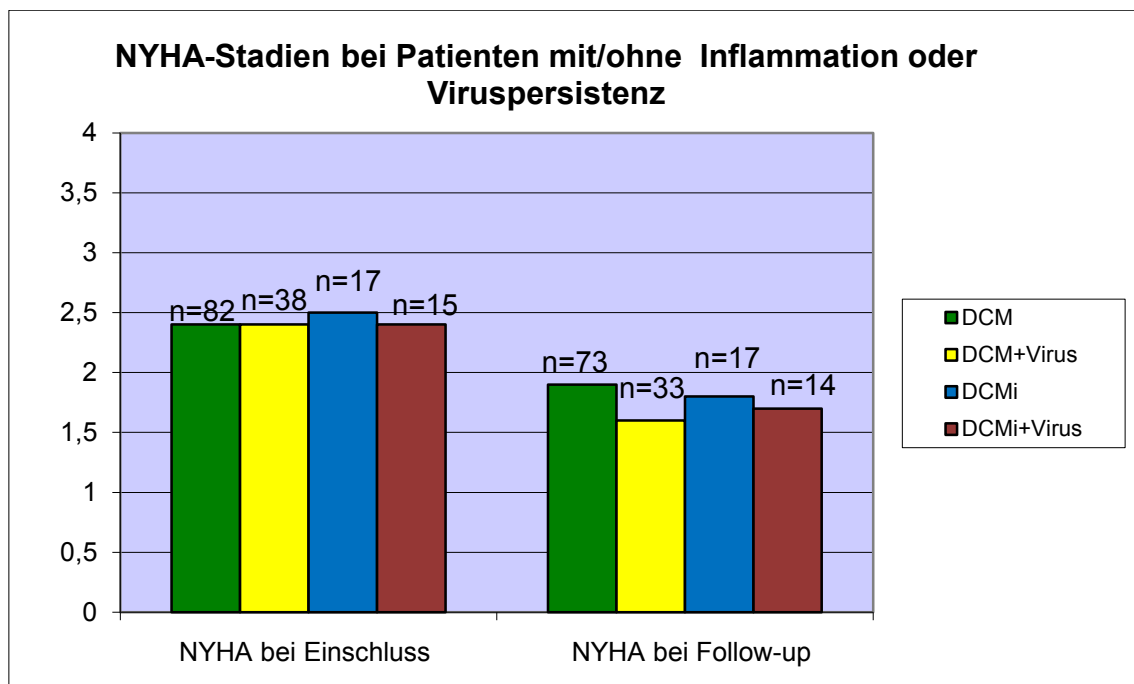


Abbildung 18: NYHA-Stadien bei Patienten mit Inflammation oder Viruspersistenz

Während des Untersuchungszeitraumes war es in allen Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung des NYHA-Stadiums gekommen (bezogen auf

n=73 Patienten mit DCM, n=33 Patienten mit viraler DCM, n=17 Patienten mit inflammatorischer DCM und n=14 Patienten mit inflammatorischer DCM mit Viruslast).

	NYHA bei Einschluss	NYHA bei Follow- up	pVerbesserung=
DCM (n=73)	2,4 ±0,7	1,9 ±0,7	<0,001
DCM+Virus (n=33)	2,4 ±0,7	1,6 ±0,7	<0,001
DCMi (n=17)	2,5 ±0,7	1,8 ±0,8	0,025
DCMi+Virus (n=14)	2,4 ±0,6	1,7 ±0,6	0,008

Tabelle 9: NYHA-Stadienverlauf während des Untersuchungszeitraumes bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Viruslast.

Vorhofflimmern bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

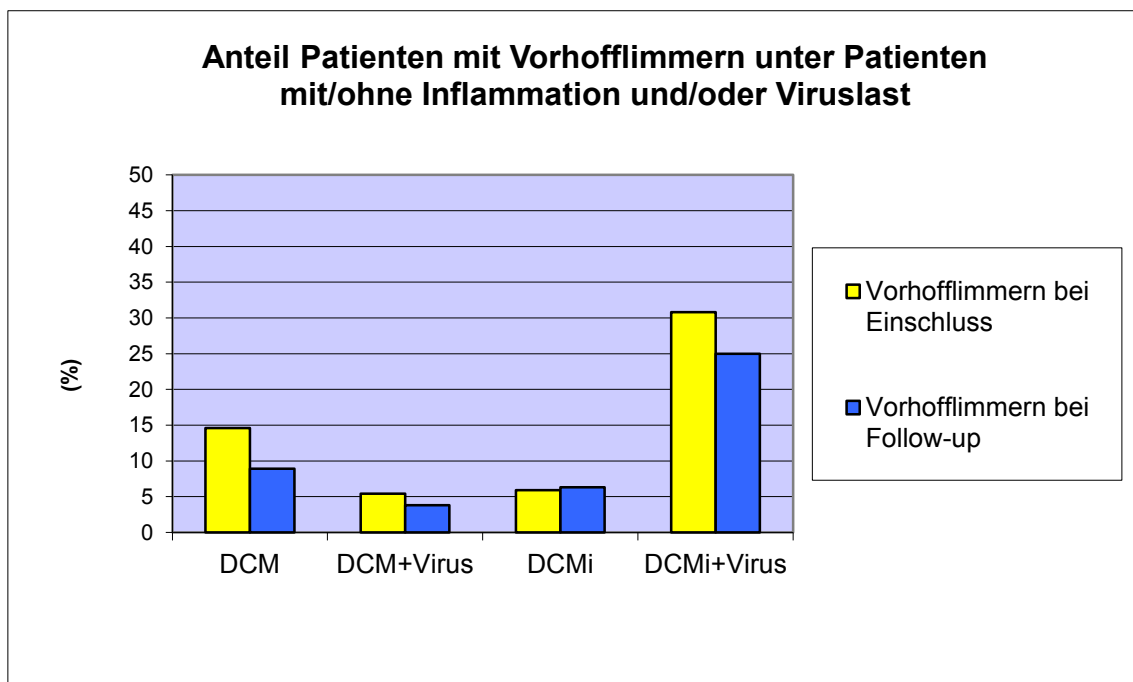


Abbildung 19: Anteil Patienten mit Vorhofflimmern unter Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Viruslast

Ein Vorhofflimmern fand sich zum Einschlusszeitpunkt bei 5,4% der Patienten mit virusassoziiert DCM (n=37), bei 5,9% der Patienten mit inflammatorischer DCM und bei 14,6% der Patienten mit DCM. Signifikant höher im Vergleich zu den Patienten mit virusassoziiert DCM war der Anteil bei Patienten mit inflammatorischer DCM mit Virusnachweis (n=13, p=0,033). Hiervon hatten

30,8% ein Vorhofflimmern. Weitere Signifikanzen zwischen den Gruppen lagen nicht vor. Ebenfalls war der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Einschlusszeitpunkt. Zum Follow-up-Zeitpunkt fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den ätiologischen Gruppen.

Linksschenkelblock bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Der Anteil an Patienten mit einem Linksschenkelblock war mit 34,2% unter den Patienten mit viraler DCM am größten und bei Patienten mit inflammatorischer DCM mit 11,8% am geringsten. Zum Follow-up-Zeitpunkt hatte sich der Anteil an Patienten mit Linksschenkelblock nicht signifikant verändert. Zwischen den vier ätiologischen Gruppen lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

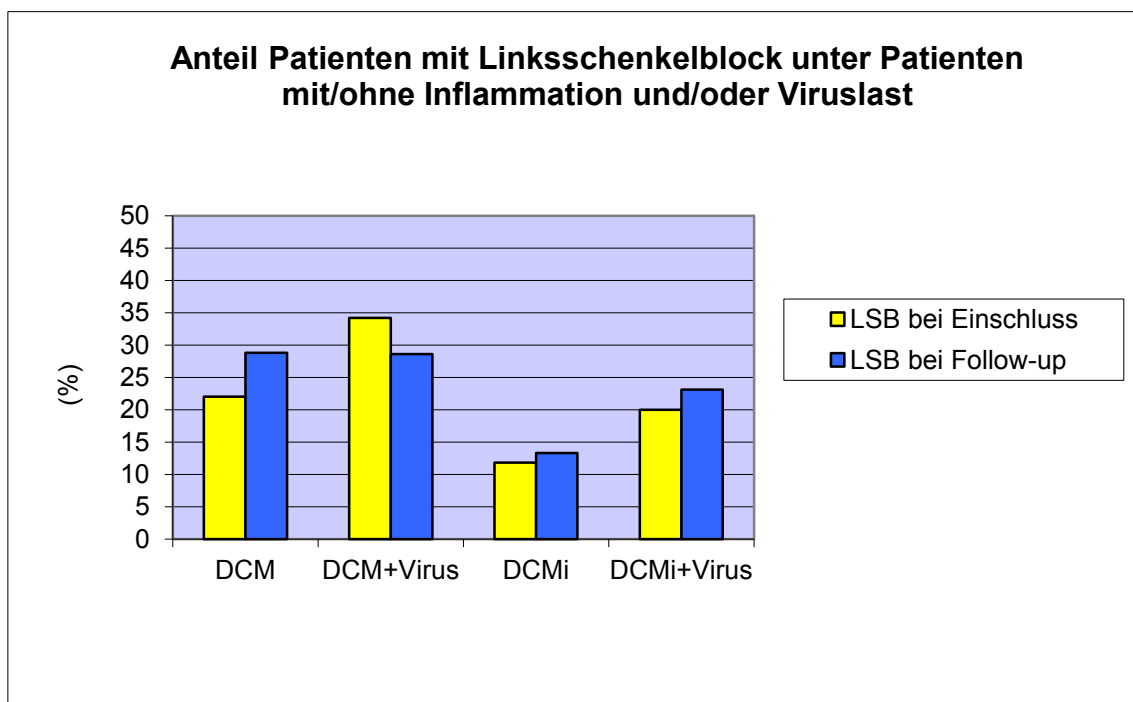


Abbildung 20: Anteil Patienten mit Linksschenkelblock unter Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Viruslast

Kardiale Dekompensationen bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Bis zum Einschlusszeitpunkt hatten 75,8% der Patienten mit virusassoziierter DCM einen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer kardialen Dekompensation gehabt (n=33). In den anderen ätiologischen Gruppen war der Anteil an Dekompensationen nur wenig geringer und das war nicht signifikant. Während des Untersuchungszeitraumes hatten die Patienten mit inflammatorischer DCM den höchsten Anteil an kardialen Dekompensationen mit 13,3% (n=15). Keine Dekompensation ist aus der Gruppe mit virusassoziierter inflammatorischer DCM bekannt. Der unterschiedliche Anteil an kardialen Dekompensationen während des Untersuchungszeitraumes war zwischen den vier ätiologischen Gruppen nicht signifikant.

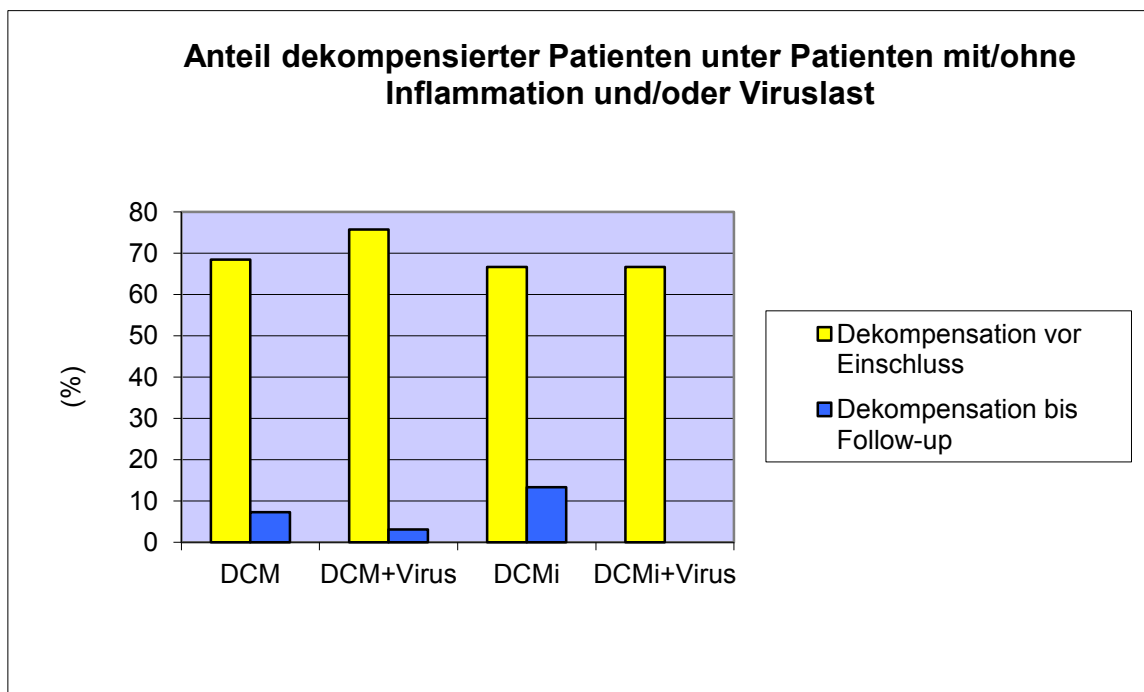


Abbildung 21: Anteil dekompensierter Patienten unter Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Viruslast

ICDs während des Untersuchungszeitraumes bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Der Anteil an Patienten, die einen ICD erhalten hatten, war mit 20% in der Gruppe der Patienten mit inflammatorischer DCM und Virusnachweis nur tendenziell geringer als in den anderen drei Gruppen.

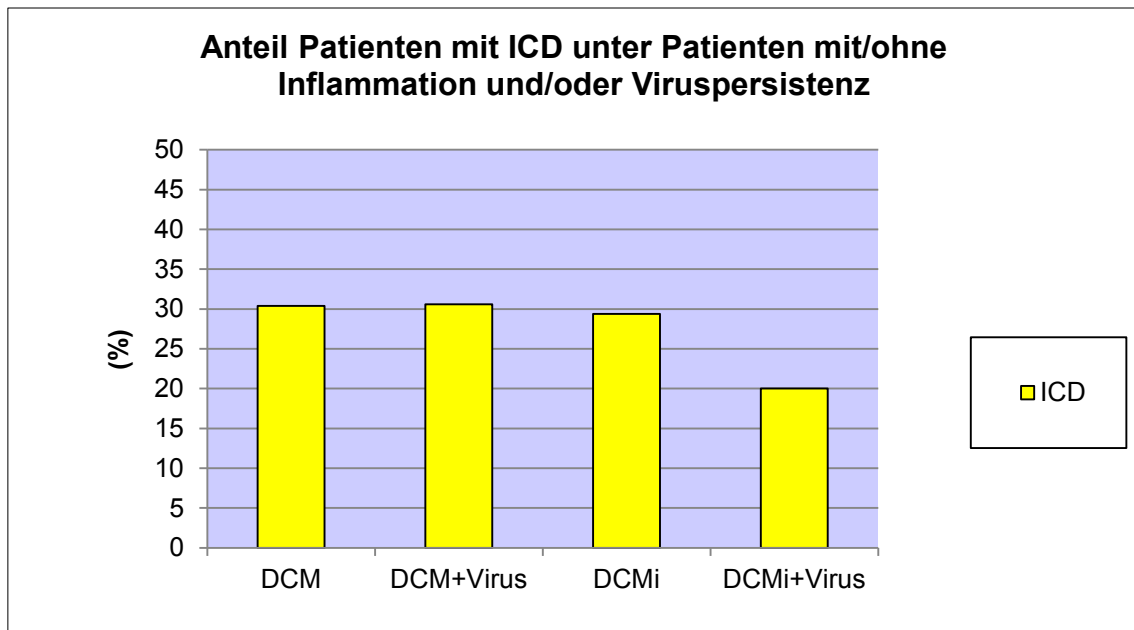


Abbildung 22: Anteil Patienten mit ICD unter Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Viruspersistenz

Kardiale Hauptereignisse während des Untersuchungszeitraumes bei Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Virusbelastung

Kardiale Ereignisse wie adäquate antitachykarde Therapieeinsätze, Tod oder Herztransplantationen traten während des Beobachtungszeitraumes bei 11,1% der Patienten mit viraler DCM auf, dies war ein etwa doppelt so großer Anteil wie in den übrigen Gruppen. Eine statistische Signifikanz ließ sich nicht ableiten.

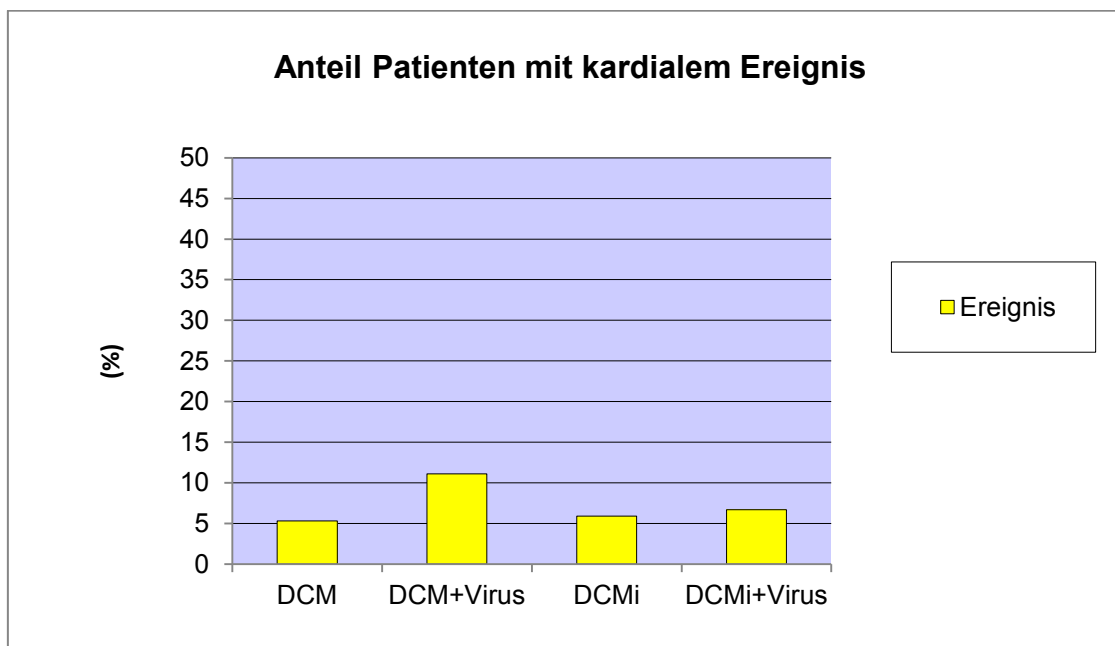


Abbildung 23: Anteil Patienten mit kardialen Ereignissen unter Patienten mit/ohne Inflammation und/oder Viruslast

3.5.2. Familiäre und nicht-familiäre Form der DCM

Anteil Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

In unserer Untersuchung hatten 28 Patienten (18,2%) eine familiäre Form der DCM (fDCM) und 113 Patienten (73,4%) hatte eine sporadische DCM. Bei 13 Patienten ließ sich nicht klären, ob eine familiäre Form vorlag, weil diese Patienten zum Beispiel adoptiert waren oder eventuell betroffene Familienangehörige eine Untersuchung ablehnten oder Befunde nicht verfügbar waren. Im Folgenden werden die Patienten, deren Zuordnung nicht erfolgen konnte, zu den Patienten mit einer sporadischen DCM dazu gezählt.

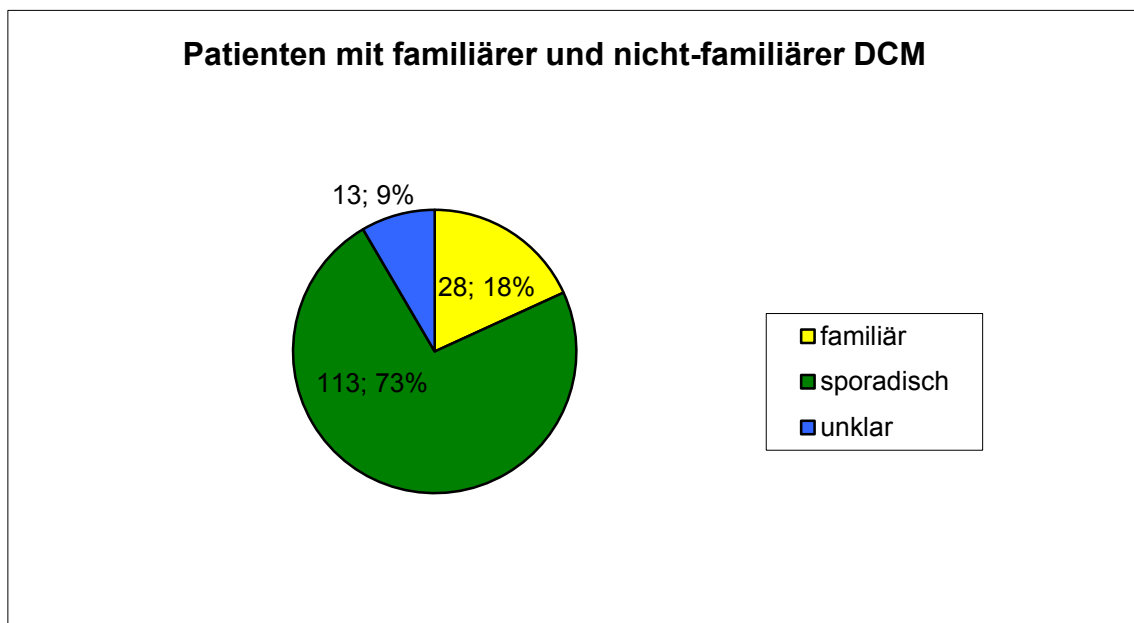


Abbildung 24: Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

Altersverteilung bei Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

Das mittlere Erkrankungsalter unterschied sich mit $44,5 \pm 7,4$ Jahren (fDCM) und $45,5 \pm 11,7$ Jahren (sDCM) nicht.

Männer und Frauenanteil unter Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

Der Anteil an Männern war mit 77,8% unter den Patienten mit sDCM leicht, nicht signifikant höher als bei Patienten mit fDCM mit einem Männeranteil von 71,4%.

EF und LVEDD bei Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

Sowohl bei Patienten mit einer familiären DCM als auch bei den Patienten mit einer nicht-familiären DCM war es zu einer signifikanten Verbesserung der EF und des LVEDD zum Follow-up-Zeitpunkt gekommen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren zum Einschlusszeitpunkt nicht signifikant, zum Follow-up-Zeitpunkt war der LVEDD der sDCM-Patienten signifikant geringer ($p=0,007$). Auch die EF der sDCM-Patienten war größer als die der fDCM-Patienten, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. sDCM-Patienten verbesserten sich sowohl in der EF als auch im LVEDD stärker als die fDCM-Patienten (bezogen auf $n=99$ sDCM-Patienten mit Follow-up: EF von 29,2% auf 44,6%, LVEDD bezogen auf $n=92$ Patienten: von 67,5mm auf 60,7mm; fDCM-Patienten: EF bezogen auf $n=24$ Patienten: von 29,2% auf 40,7%, LVEDD bezogen auf $n=24$: von 68,8mm auf 64,3mm, das Ausmaß der Verbesserung ist dennoch nicht signifikant unterschiedlich ($p\Delta EF=0,257$, $p\Delta LVEDD=0,230$).

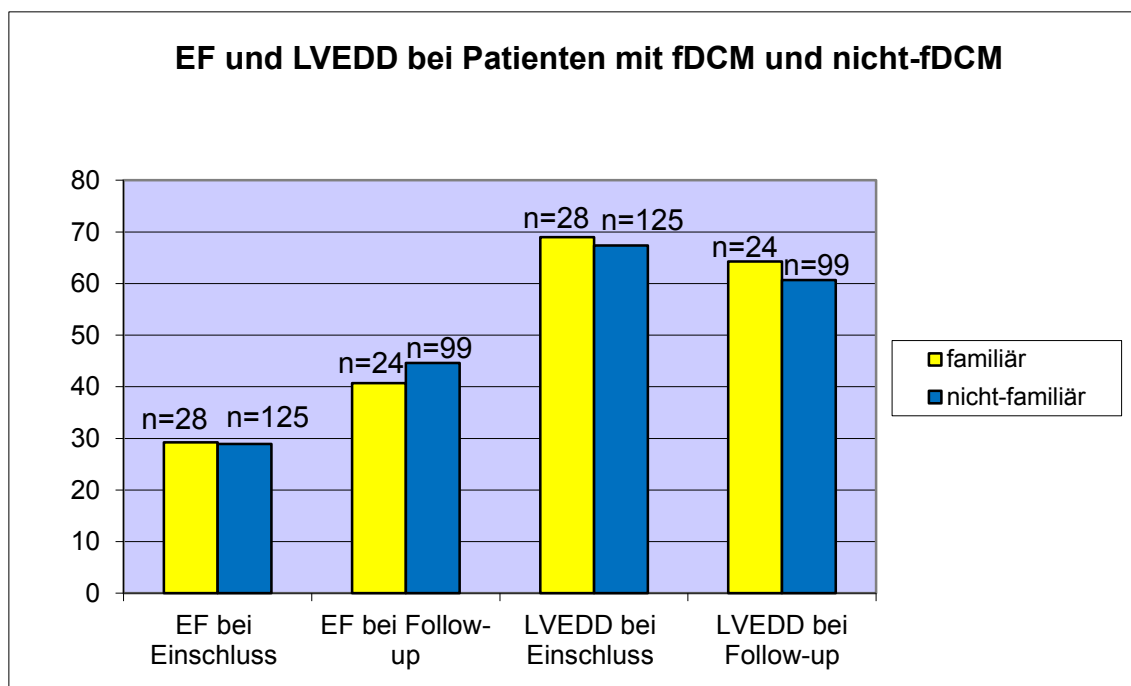


Abbildung 25: EF und LVEDD bei Patienten mit fDCM und nicht-fDCM

NYHA-Stadien bei Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

Das mittlere maximale NYHA-Stadium von Patienten mit fDCM betrug 3,0, das der Patienten mit sDCM 3,3 (n.s.). Das NYHA-Stadium zum Einschlusszeitpunkt war bei Patienten mit fDCM mit im Mittel 2,6 leicht, aber nicht signifikant höher als bei Patienten mit sDCM, deren mittleres NYHA-

Stadium bei 2,4 lag ($p=0,082$). Zum Follow-up-Zeitpunkt war es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung auf 1,7 (fDCM, $p<0,001$ bezogen auf $n=26$ Patienten) und 1,8 (sDCM, $p<0,001$ bezogen auf $n=113$ Patienten) gekommen. Ein signifikanter Unterschied im NYHA-Stadium lag zum Follow-up-Zeitpunkt nicht vor. Im Gegensatz zu EF und LVEDD verbesserten sich die sDCM-Patienten im NYHA-Stadium nicht deutlicher als die fDCM-Patienten. Die Patienten mit fDCM verbesserten sich fast um ein ganzes NYHA-Stadium, während die sDCM-Patienten sich nur um etwas über ein halbes NYHA-Stadium verbesserten (n.s., $p=0,104$).

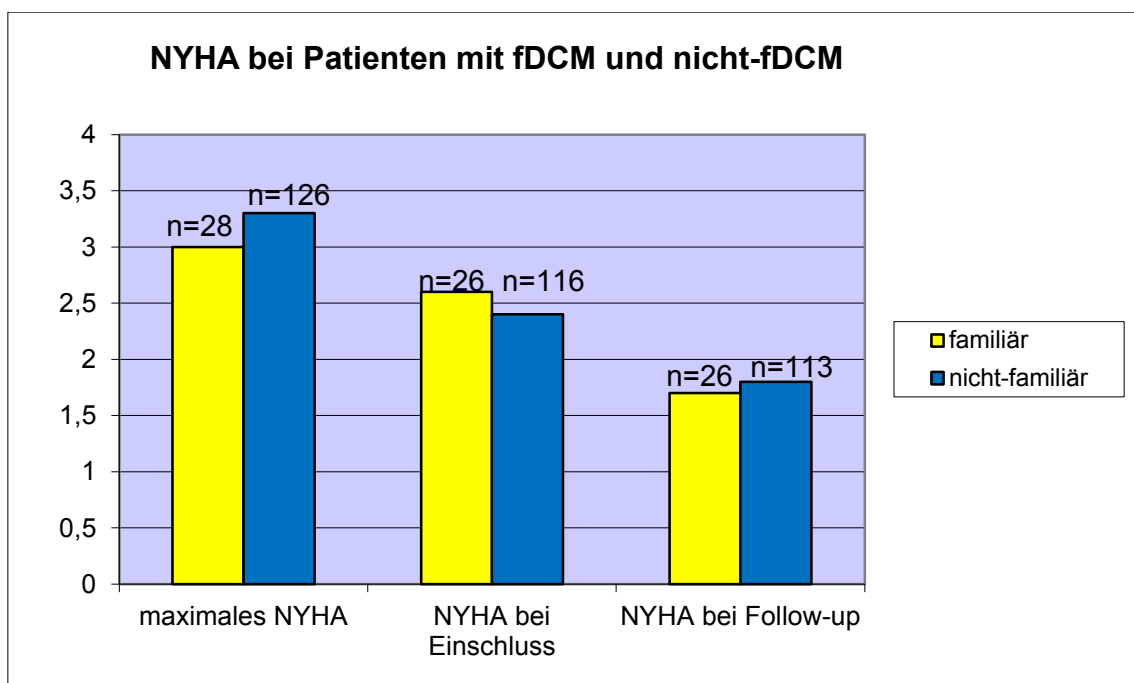


Abbildung 26: NYHA bei Patienten mit fDCM und nicht-fDCM

Vorhofflimmern und LSB bei Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

Zum Einschlusszeitpunkt hatte ein Patient mit fDCM ein Vorhofflimmern. Zum Follow-up-Zeitpunkt war dieser Patient in den Sinusrhythmus konvertiert, während ein anderer Patient ein Vorhofflimmern neu entwickelt hatte. Somit war der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern mit 3,7% (bei Einschluss, $n=27$) und 4,0% (bei Follow-up, $n=25$) geringer als bei Patienten mit sDCM (14,5%, $n=124$ und 10,2%, $n=88$, n.s.).

Der Anteil an Patienten mit LSB war unter den fDCM- und sDCM Patienten nicht signifikant unterschiedlich. (fDCM: 17,9% bei Einschluss, n=28, 25,0% bei der Follow-up-Untersuchung, n=24. sDCM: 24,6% bei Einschluss, n=126, 25,8% beim Follow-up, n=93).

Kardiale Dekompensationen bei Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

15 von 26 Patienten (57,7%) mit fDCM hatten vor dem Untersuchungsbeginn eine kardiale Dekompensation gehabt, bei den sDCM-Patienten waren es 76 von 106 (71,7%) (n.s.). Ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich war der Anteil der Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes eine kardiale Dekompensation gehabt hatten. Dies waren 2 von 26 Patienten mit fDCM (7,7%) und 6 von 104 Patienten mit sDCM (5,8%).

ICDs und kardiale Ereignisse bei Patienten mit familiärer und nicht-familiärer DCM

Der Anteil an Patienten, die einen ICD erhalten hatten, war mit 28,6% (fDCM) und 29,8% (sDCM) in beiden Gruppen gleich hoch. Bei 7 Patienten mit sDCM war während des Untersuchungszeitraumes ein kardiales Ereignis (Tod, Herztransplantation, antitachykardes Therapieereignis) aufgetreten, dies waren 5,9% der Patienten (n=118). Bei den Patienten mit fDCM hatten 3 Patienten ein kardiales Ereignis, aufgrund der geringeren Patientenanzahl entspricht dies einem doppelt so hohen Patientenanteil (10,7%) (n.s., p=0,405).

Inflammation und Virusnachweis unter den Patienten mit familiärer DCM

Die meisten der 28 Patienten mit einer familiären DCM hatten eine DCM ohne Virusnachweis (13 Patienten), gefolgt von einer DCM mit Virusnachweis (10 Patienten). Nur 4 familiär erkrankte Patienten hatten eine inflammatorische DCM mit oder ohne Virusnachweis. Bei einem Patient war aufgrund einer zu geringen Biopsiemenge eine Inflammation nicht zu beurteilen, eine Virusbelastung lag bei diesem Patienten nicht vor.

3.5.3. Patienten mit elektrokardiographischen Besonderheiten (Vorhofflimmern, LSB)

3.5.3.1. Patienten mit Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt vs. Patienten ohne Vorhofflimmern

Anteil aus Gesamtgruppe, Altersverteilung, Männer- und Frauenanteil und Anteil an Patienten mit fDCM unter Patienten mit Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt

Bei 19 Patienten (12,3%) lag zum Einschlusszeitpunkt ein Vorhofflimmern vor. Signifikante Unterschiede im mittleren Erkrankungsalter zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern bestanden nicht (46,6 Jahre vs. 45,2 Jahre). Der Anteil an Patienten mit einer familiären Form der DCM war mit 21,3% unter den Patienten im Sinusrhythmus (n=127) höher als unter den Patienten mit Vorhofflimmern mit 7,1% (n=14), dennoch war dieser Unterschied nicht signifikant (p=0,302). Alle Patienten mit Vorhofflimmern waren männlich, unter den Patienten mit Sinusrhythmus waren nur 73,3% Männer (p=0,017).

EF und LVEDD bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt

Sowohl bei Patienten mit Vorhofflimmern als auch bei Patienten ohne Vorhofflimmern verbesserten sich die mittlere EF und der mittlere LVEDD zum Follow-up-Zeitpunkt signifikant (pVerbesserungEF bezogen auf n=15 Patienten mit Vorhofflimmern=0,001, pVerbesserungLVEDD bezogen auf n=14 Patienten mit Vorhofflimmern=0,020, pVerbesserungEF bezogen auf n=108 Patienten mit Sinusrhythmus<0,001, pVerbesserungLVEDD bezogen auf n=102 Patienten mit Sinusrhythmus<0,001). Während die EF der Patienten mit Vorhofflimmern mit 31,3% zum Einschlusszeitpunkt und mit 51,1% zum Follow-up-Zeitpunkt deutlich besser war als die EF der Patienten im Sinusrhythmus (28,7% bei Einschluss, 42,8% bei Follow-up, pEinschluss=n.s., pFollow-up=0,022), bestanden nur geringfügige, nicht-signifikante Unterschiede im LVEDD.

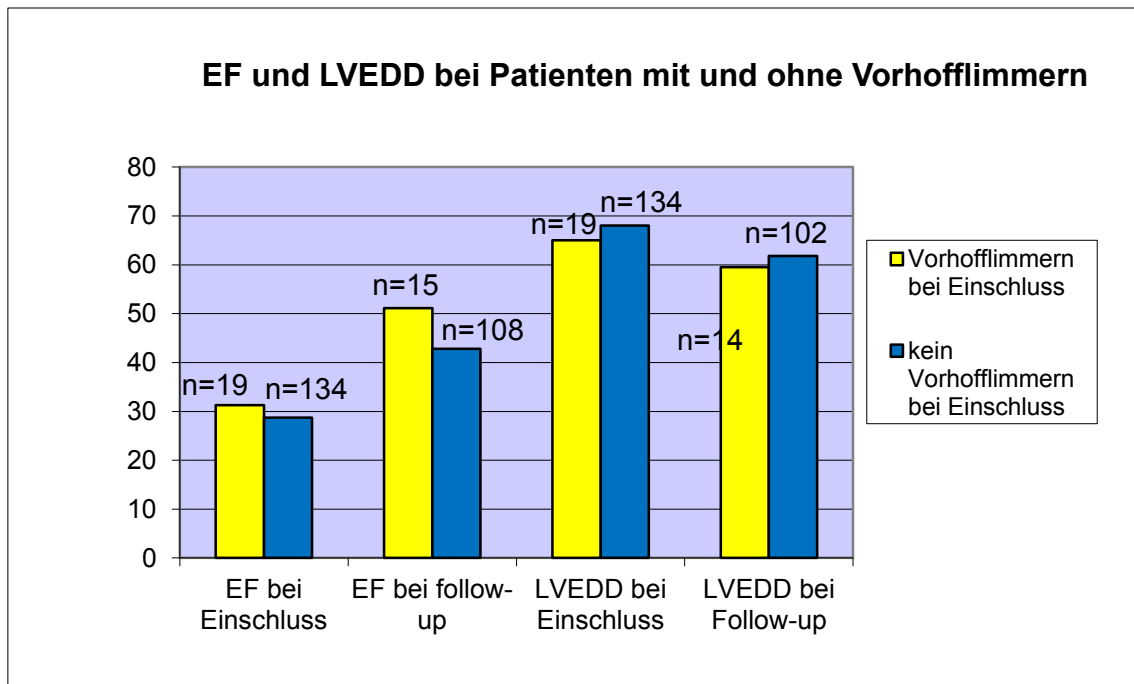


Abbildung 27: EF und LVEDD bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern

NYHA-Stadium bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt

Das maximale NYHA-Stadium war bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern gleich. Das NYHA-Stadium zum Einschluss und zum Follow-up-Zeitpunkt war bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht signifikant schlechter als bei Patienten mit Sinusrhythmus. In beiden Gruppen war es zu einer signifikanten Verbesserung des NYHA-Stadiums zum Follow-up-Zeitpunkt gekommen (pPatienten mit Vorhofflimmern=0,004 bezogen auf n=17 Patienten, pPatienten mit Sinusrhythmus<0,001 bezogen auf n=102 Patienten).

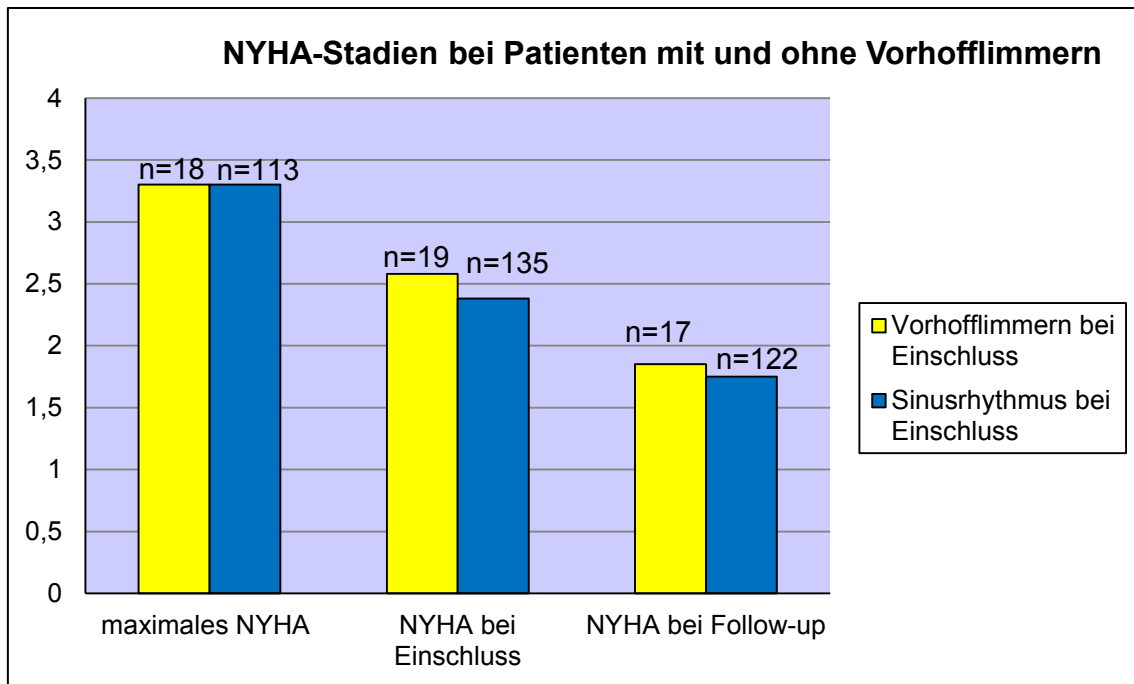


Abbildung 28: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern

Elektrokardiographische Besonderheiten und EKG-Befunde im Verlauf bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt

Bei vier Patienten aus unserer Untersuchung ist die Durchführung einer Kardioversion bekannt, hiervon hatten zwei Patienten zum Follow-up-Zeitpunkt einen Sinusrhythmus. Auch bei weiteren 3 Patienten war es zu einer Konversion in den Sinusrhythmus gekommen. Bei 9 Patienten persistierte das Vorhofflimmern. Von vier Patienten liegen keine Angaben bezüglich der Persistenz ihres Vorhofflimmerns vor (2 Patienten mit Telefon-Interview, ein Patient mit Schrittmacherrhythmus im EKG, ein Patient ohne Nachuntersuchung), ein Patient war verstorben.

Außer bei zwei Patienten hatten sich die echokardiographischen Befunde unabhängig von der Persistenz des Vorhofflimmerns oder der Konversion in den Sinusrhythmus bei allen Patienten deutlich verbessert, die EF verbesserte sich auf über 47% bis in den Normbereich. Nur bei einem Patient mit persistierendem Vorhofflimmern war eine deutliche Verschlechterung der EF und des LVEDD aufgetreten. Bei einem Patienten mit nur mäßiger Verbesserung der EF auf 36% fiel auf, dass dieser als einziger einen Linksschenkelblock zum Einschlusszeitpunkt vorliegen hatte und einen CRT implantiert bekam.

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, ging mit der Konversion in den Sinusrhythmus im Mittel eine deutlich bessere EF und ein etwas besserer LVEDD einher, als bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt. Signifikant waren diese Unterschiede nicht.

	NYHA bei Einschluss	NYHA bei Follow- up	EF bei Einschluss	EF bei Follow- up	LVEDD bei Einschluss	LVEDD bei Follow- up	LSB bei Einschluss
Konversion in Sinusrhythmus							
Patient 37	2,5	2,5	23	61	72	54	nein
Patient 54	3,0	2,0	40	57	66	60	nein
Patient 67	3,0	2,0	30	60	61	54	nein
Patient 77	3,0	1,0	36	47	73	63	nein
Patient 126	3,0	1,0	40	60	62	k.A.	nein
Mittelwert	2,9	1,7	33,8	57,0	66,8	57,8	
Persistenz des Vorhofflimmerns							
Patient 25	2,0	1,5	26	55	68	62	nein
Patient 29	2,0	1,0	38	51	66	57	nein
Patient 40	2,5	2,5	37	14	70	90	nein
Patient 57	1,0	2,0	36	48	59	54	nein
Patient 83	3,0	3,0	39	53	62	60	nein
Patient 86	3,0	2,0	40	57	65	54	nein
Patient 129	3,0	1,0	20	74	62	54	nein
Patient 132	3,0	3,0	29	47	68	50	nein
Patient 147	3,0	3,0	34	47	61	57	nein
Mittelwert	2,5	2,1	33,2	49,6	64,6	59,8	
Schrittmacherrhythmus im EKG							
Patient 17	3	2	19	36	69	64	ja

Tabelle 10: Kardiale Befunde bei Patienten mit Sinusrhythmus-Konversion oder Vorhofflimmer-Persistenz.

Kardiale Dekompensationen bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten, die vor Untersuchungsbeginn eine kardiale Dekompensation gehabt hatten (mit Vorhofflimmern: 73,7%; ohne Vorhofflimmern: 68,1%, $n=113$). Während des Untersuchungszeitraumes dekompensierte kein Patient mit Vorhofflimmern (3 Patienten ohne Angaben), wohl aber 8 Patienten ohne Vorhofflimmern (7,1%, $n=112$, $p=0,595$).

ICDs und kardiale Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt

Patienten mit Vorhofflimmern hatten einen wesentlich geringeren Anteil an ICDs (11,1%, $n=18$), wohingegen Patienten im Sinusrhythmus zu 32,1% einen ICD hatten ($n=131$, $p=0,097$). Die Rate an kardialen Ereignissen war mit 5,6% (Patienten mit Vorhofflimmern, $n=18$) und 7,0% (Patienten mit Sinusrhythmus, $n=128$) gleich.

3.5.3.2. Patienten mit Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt

Anteil aus Gesamtgruppe, Altersverteilung, Männer- und Frauenanteil und Anteil an Patienten mit fDCM unter Patienten mit Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt

Zum Follow-up-Zeitpunkt lag bei 10 Patienten (6,5% der Gesamtgruppe) ein Vorhofflimmern vor. Dies sind die oben genannten 9 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sowie ein Patient, bei dem das Vorhofflimmern während des Untersuchungszeitraumes neu aufgetreten ist. Keine Angaben bezüglich eines Vorhofflimmerns lagen bei 41 Patienten vor, da diese entweder verstorben oder herztransplantiert waren, eine Nachuntersuchung abgelehnt hatten oder eine Nachuntersuchung ohne EKG durchgeführt worden war (z.B. telefonisch).

Zwischen den 10 Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt ein Vorhofflimmern vorliegen oder neu entwickelt hatten und den 103 Patienten, die weiterhin oder wieder im Sinusrhythmus waren, waren die Unterschiede im mittleren Erkrankungsalter (43,0 vs. 45,8 Jahre), in der Geschlechterverteilung (100%

Männer vs. 71,8% Männer, $p=0,061$) und im Anteil an Patienten mit fDCM (14,3%, $n=7$ vs. 25,0%, $n=96$) nicht signifikant.

Retrospektiv: EF und LVEDD bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt

Weder zum Einschlusszeitpunkt noch zum Follow-up-Zeitpunkt bestanden signifikante Unterschiede in EF und LVEDD zwischen Patienten mit Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt und Patienten im Sinusrhythmus, wenn auch die Patienten mit Vorhofflimmern etwas bessere Werte hatten. Zum Follow-up-Zeitpunkt war es in der Gruppe der Patienten ohne Vorhofflimmern zu einer signifikanten Verbesserung von EF und LVEDD gekommen (pEF bezogen auf $n=102$ Patienten $<0,001$, pLVEDD bezogen auf 98 Patienten $<0,001$), bei den Patienten mit Vorhofflimmern erreichte die ebenfalls sehr gute Verbesserung der EF keine Signifikanz ($p=0,067$ bezogen auf alle 10 Patienten).

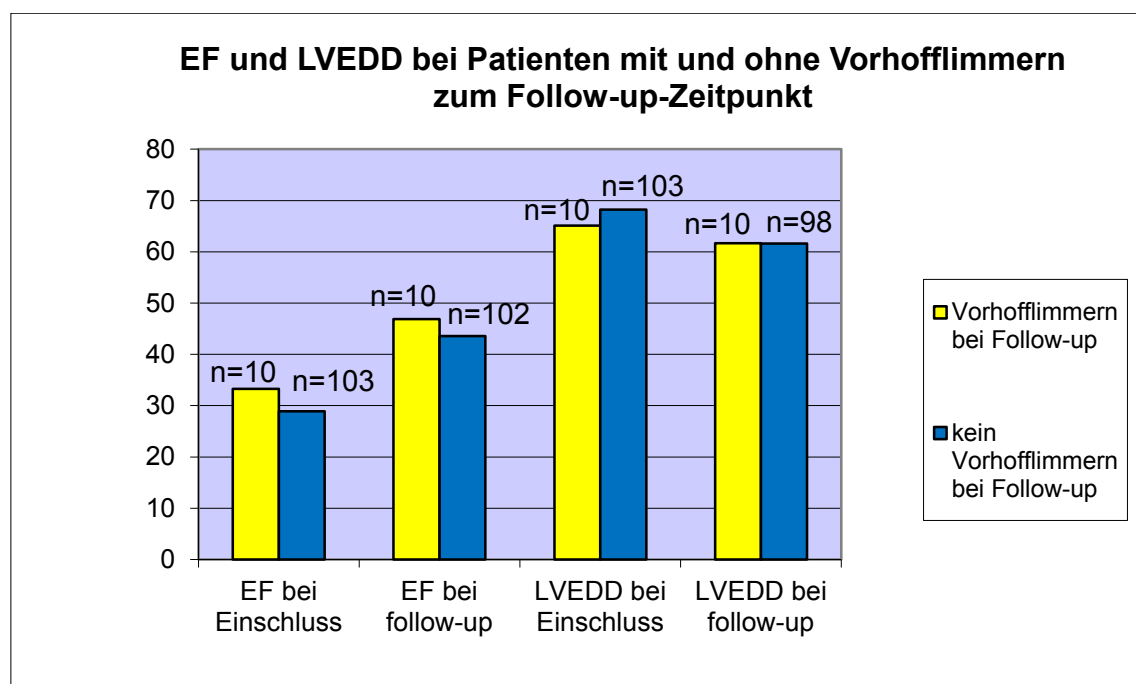


Abbildung 29: EF und LVEDD bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern am Follow-up-Zeitpunkt

Retrospektiv: NYHA-Stadien der Patienten mit Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im maximalen NYHA-Stadium oder im NYHA-Stadium bei Einschluss und zum Follow-up-Zeitpunkt zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern und den Patienten mit Sinusrhythmus zum Follow-up-Zeitpunkt. Die Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern hatte sich nur leicht und nicht signifikant im NYHA-Stadium verbessert, während die Verbesserung bei Patienten ohne Vorhofflimmern signifikant war ($p < 0,001$). Offensichtlich geht länger vorliegendes Vorhofflimmern mit einer klinischen Beeinträchtigung einher, möglicherweise tragen die zusätzlichen Palpitationen zu einem stärkeren Beschwerdegefühl dazu, da die schlechteren NYHA-Ergebnisse nicht mit schlechteren echokardiographischen Parametern einhergehen.

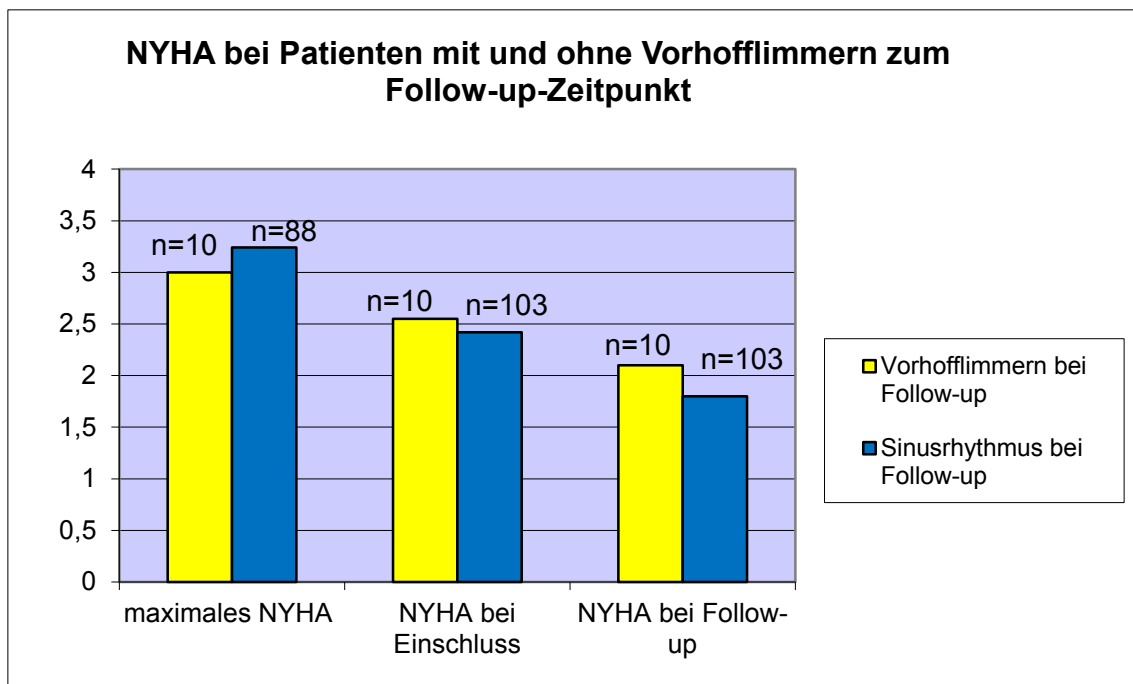


Abbildung 30: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern am Follow-up-Zeitpunkt

Kardiale Dekompensationen bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt

60% der Patienten, die beim Follow-up-Zeitpunkt ein Vorhofflimmern haben würden, hatten vor Untersuchungsbeginn bereits eine kardiale Dekompensation gehabt. Unter den Patienten mit Sinusrhythmus zum Follow-up-Zeitpunkt hatten

69,7% (n=89) eine Dekompensation gehabt (n.s.). Während des Untersuchungszeitraumes dekompensierte ein Patient mit Vorhofflimmern (10%) und 4,3% der Patienten mit Sinusrhythmus (n=94, n.s.).

ICDs und kardiale Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt

Der Anteil an Patienten mit ICD war mit 20,0% (Patienten mit Vorhofflimmern) und 28,2% (Patienten mit Sinusrhythmus) nicht signifikant unterschiedlich. Kardiale Ereignisse waren bei den Patienten mit Vorhofflimmern nicht aufgetreten, unter den Patienten mit Sinusrhythmus lag die Ereignisrate bei 2,9% (n.s.).

3.5.3.3. Patienten mit LSB zum Einschlusszeitpunkt

Anteil aus Gesamtgruppe, Altersverteilung, Männer- und Frauenanteil sowie Anteil an Patienten mit fDCM

In unserer Untersuchung hatten 36 Patienten (23,4%) bereits zum Untersuchungsbeginn einen Linksschenkelblock. Diese Patienten waren mit im Mittel 47,6 Jahren etwas älter als Patienten ohne Linksschenkelblock mit im Mittel 44,7 Jahren (n.s., $p=0,1641$). Es lag ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Anteil an familiär erkrankten Patienten vor (15,2% der Patienten mit LSB, $n=33$; 21,3% der Patienten ohne LSB, $n=108$). Der Anteil an Frauen betrug unter Patienten mit LSB 38,9% und war signifikant größer als unter den Patienten ohne LSB (18,6%, $p=0,015$).

EF und LVEDD bei Patienten mit LSB zum Einschlusszeitpunkt

Die EF war bei Patienten mit LSB bereits zum Untersuchungsbeginn mit im Mittel 25,2% signifikant schlechter als bei Patienten ohne LSB, deren EF initial im Mittel bei 30,2% lag ($p=0,0026$). Zum Follow-up-Zeitpunkt war es zwar in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung der EF gekommen ($p_{\text{Verbesserung Patienten mit LSB}} < 0,001$ für $n=30$ Patienten, $p_{\text{Verbesserung Patienten ohne LSB}} < 0,001$ bezogen auf $n=93$ Patienten), jedoch war die EF der Patienten ohne LSB mit im Mittel 45,2% deutlich besser als bei Patienten mit LSB. Bei diesen betrug die mittlere EF nur 39,8% ($p=0,0522$).

Keine signifikanten Unterschiede bestanden im LVEDD, wenn auch der LVEDD bei Patienten mit LSB zum Einschlusszeitpunkt etwas schlechter war als bei Patienten ohne LSB (68,9mm vs. 67,3mm) und auch zum Follow-up-Zeitpunkt Patienten mit LSB einen etwas schlechteren LVEDD als Patienten ohne LSB hatten (62,8mm vs. 61,0mm). Die Verringerung des LVEDD war in beiden Gruppen signifikant (pPatienten mit LSB=0,001 (n=26), pPatienten ohne LSB=<0,001 (n=90)).

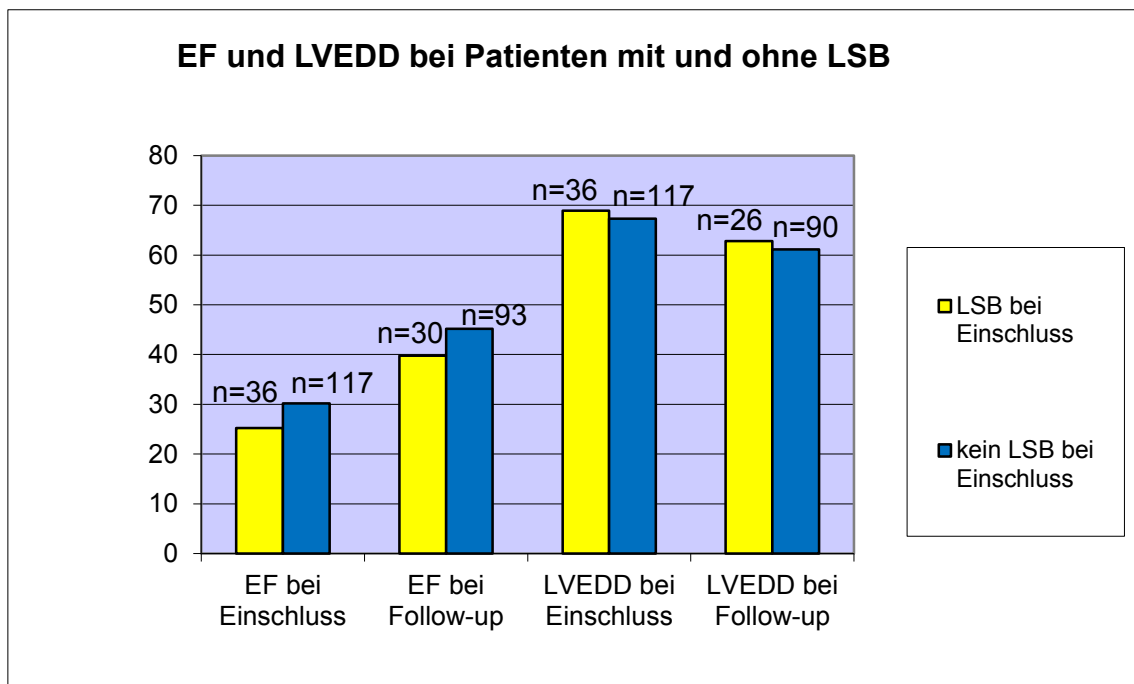


Abbildung 31: EF und LVEDD bei Patienten mit und ohne LSB zum Einschlusszeitpunkt

NYHA-Stadien bei Patienten mit LSB zum Einschlusszeitpunkt

Das maximale NYHA-Stadium, das NYHA-Stadium zum Einschlusszeitpunkt und das NYHA-Stadium zum Follow-up-Zeitpunkt waren bei Patienten mit und ohne LSB gleich (n.s.). In beiden Gruppen hatte sich das NYHA-Stadium zum Follow-up Zeitpunkt signifikant gebessert (pPatienten mit LSB=0,002 bezogen auf n=32 Patienten, pPatienten ohne LSB<0,001(n=107)).

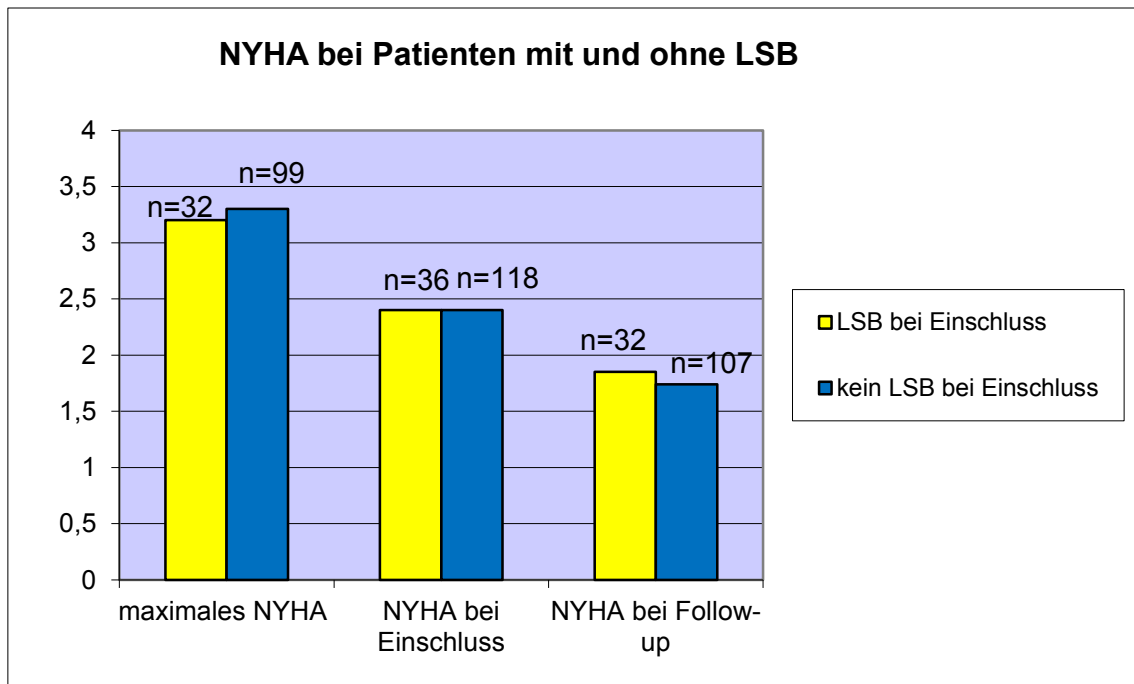


Abbildung 32: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne LSB

Kardiale Dekompensationen bei Patienten mit LSB zum Einschlusszeitpunkt

Der Anteil an vor dem Untersuchungsbeginn kardial dekompensierten Patienten war unter den Patienten ohne LSB mit 72,6% (n=102) etwas höher als unter den LSB-Patienten (56,7%, n=30, n.s.). Bis zum Follow-up-Zeitpunkt war einer von 29 Patienten mit LSB kardial dekompensiert und 7 von 101 Patienten ohne LSB (3,5% vs. 7,0%, n.s.)

ICDs und kardiale Ereignisse bei Patienten mit LSB zum Einschlusszeitpunkt

Bis zum Follow-up-Zeitpunkt hatten 17 Patienten (50,0%, n=34), die bereits zum Einschlusszeitpunkt einen LSB hatten, einen ICD erhalten (2 Patienten als reiner ICD, 15 als CRT-D). Dieser Anteil ist signifikant höher, als in der Gruppe ohne LSB. Von diesen hatten nur 23,5% (27 Patienten, n=115) einen ICD erhalten (p=0,005) (23 reiner ICD, 3 CRT-D, ein Patient unklar). Unter den Patienten mit LSB verstarb ein Patient, damit lag keine signifikant unterschiedliche Rate an kardialen Ereignissen vor.

3.5.3.4. Patienten mit LSB zum Follow-up-Zeitpunkt

Anteil aus Gesamtgruppe, Altersverteilung, Männer- und Frauenanteil sowie Anteil an Patienten mit fDCM

Wie bereits in Kapitel 3.4.3.2. beschrieben, hatten zum Follow-up-Zeitpunkt 30 Patienten einen LSB. Von diesen Patienten hatten 7 einen LSB im Untersuchungszeitraum neu entwickelt. 87 Patienten hatten keinen Linksschenkelblock. Hierunter waren 3 Patienten, bei denen sich ein LSB zurückgebildet hat. Die einzelnen kardialen Befunde der Patienten mit neuem oder zurückentwickelten LSB sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

Von 37 Patienten liegen uns keine Angaben bezüglich eines LSB zum Follow-up-Zeitpunkt vor, da diese entweder verstorben waren, keine Nachuntersuchung hatten oder ein reines Telefon-Follow-up hatten. Hiervon hatten 10 Patienten zum Einschlusszeitpunkt einen LSB gehabt.

Zwischen den 30 Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt einen LSB hatten und den 87 Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt keinen LSB hatten, bestanden keine signifikanten Unterschiede im mittleren Alter und im Anteil an Patienten mit einer familiären DCM. Der Frauenanteil war unter den Patienten mit LSB deutlich höher (40,0% vs. 21,6%, $p=0,059$).

	NYHA bei Einschluss	NYHA bei Follow- up	EF bei Einschluss	EF bei Follow- up	LVEDD bei Einschluss	LVEDD bei Follow- up	Ereignis/ Dekompen- sation
LSB zurückgebildet							
Patient 141	3,0	1,0	26%	48	62mm	54mm	nein
Patient 149	3,0	2,0	41%	58	57mm	50mm	nein
Patient 154	3,0	3,0	28%	28	64mm	60mm	nein
LSB neu entwickelt							
Patient 23	1,5	2,5	48%	28	63mm	67mm	Dekompen- sation
Patient 61	1,0	1,0	39%	47	60mm	50mm	nein
Patient 69	3,0	2,0	40%	50	67mm	69mm	Dekompen- sation

Patient 88	3,0	2,0	6%	25	69mm	64mm	nein
Patient 100	3,0	1,0	15%	50	82mm	68mm	nein
Patient 101	1,0	1,0	15%	45	72mm	51mm	antitach. Pacing
Patient 109	3,0	3,0	15%	27,5	66mm	62mm	nein

Tabelle 11: Kardiale Befunde bei Patienten mit neuem oder zurückgebildetem LSB.

Retrospektiv: EF und LVEDD bei Patienten mit LSB zum Follow-up-Zeitpunkt

Die mittlere EF war mit 25,1% bei Patienten, die einen LSB entwickeln oder beibehalten würden, bereits zum Einschlusszeitpunkt signifikant schlechter, als die EF von 30,5% bei Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt keinen LSB (mehr) haben ($p=0,005$). Während des Untersuchungsverlaufs besserte sich die EF beider Gruppen signifikant (für $n=30$ Patienten mit LSB $p<0,001$, für $n=85$ Patienten ohne LSB $p<0,001$). Patienten ohne LSB hatten zum Follow-up-Zeitpunkt jedoch mit 45,7% eine signifikant bessere mittlere EF als Patienten mit LSB mit 39,5% ($p=0,029$).

Der LVEDD hatte sich ebenfalls in beiden Gruppen signifikant verbessert (bezogen auf 28 Patienten mit LSB $p=0,001$; bezogen auf 84 Patienten ohne LSB $p<0,001$), jedoch war der LVEDD weder zum Einschlusszeitpunkt noch zum Follow-up-Zeitpunkt zwischen Patienten mit und ohne LSB signifikant unterschiedlich. Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt einen LSB hatten, hatten zu beiden Zeitpunkten einen etwas größeren LVEDD.

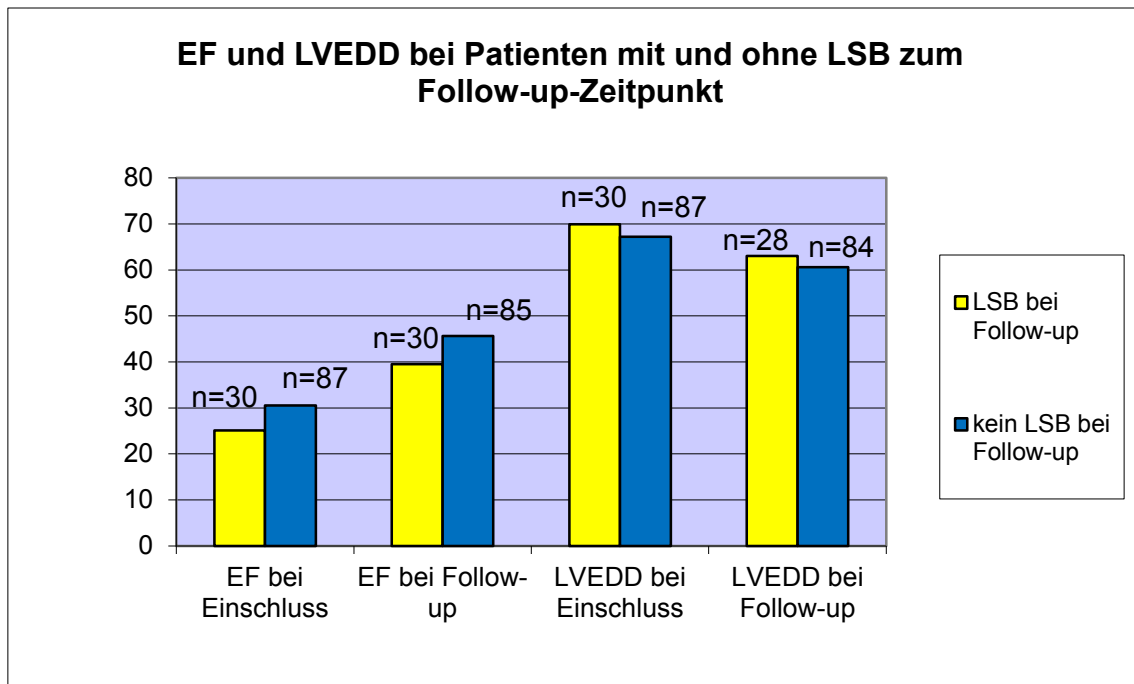


Abbildung 33: EF und LVEDD bei Patienten mit und ohne LSB zum Follow-up-Zeitpunkt

Retrospektiv: NYHA-Stadien bei Patienten mit LSB zum Follow-up-Zeitpunkt

Im Vergleich der Patienten mit und ohne LSB zum Follow-up-Zeitpunkt, zeigte sich rückwirkend, dass keine signifikanten Unterschiede im maximalen NYHA-Stadium und im NYHA-Stadium zum Follow-up-Zeitpunkt vorlagen. Zum Einschlusszeitpunkt hatten jedoch die Patienten, die später einen LSB haben würden, ein besseres NYHA-Stadium von 2,2 als die anderen Patienten mit einem NYHA-Stadium von 2,5 ($p=0,046$). Eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums war in beiden Gruppen aufgetreten (Patienten mit LSB ($n=30$) $p=0,011$, Patienten ohne LSB ($n=87$) $p<0,001$).

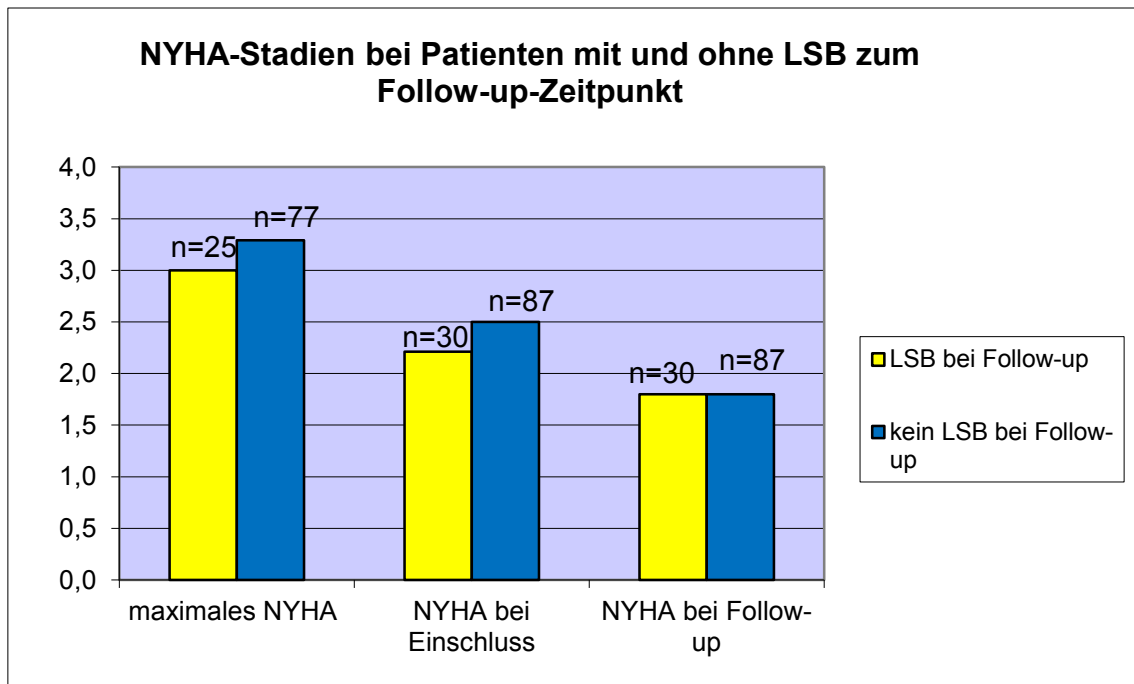


Abbildung 34: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne LSB zum Follow-up-Zeitpunkt

Kardiale Dekompensationen bei Patienten mit LSB zum Follow-up-Zeitpunkt

Signifikante Unterschiede im Anteil an Patienten, die vor Untersuchungsbeginn eine kardiale Dekompensation gehabt hatten, bestanden nicht. Im Untersuchungszeitraum waren 2 Patienten mit LSB (7,7%) und 3 ohne LSB (3,6%) dekompensiert (n.s.).

ICDs bei Patienten mit LSB zum Follow-up-Zeitpunkt

46,7% der Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt einen LSB hatten, trugen einen ICD. Dies waren signifikant mehr, als bei den Patienten ohne LSB, von denen nur 23,0% einen ICD hatten ($p=0,020$). Die kardiale Ereignisrate war in beiden Gruppen mit 3,4% gleich klein.

3.5.4. Patienten mit kardialen Dekompensationen und Patienten mit Normalisierung der Linksherzfunktion

3.5.4.1. Patienten mit kardialen Dekompensationen vor

Untersuchungsbeginn

Alters- und Geschlechtsverteilung und Anteil an Patienten mit familiärer DCM

Im Folgenden werden die 91 Patienten, die vor dem Beginn unserer Untersuchung eine kardiale Dekompensation erlitten hatten, mit den übrigen 63 Patienten verglichen. Das mittlere Erkrankungsalter war mit 45,2 bzw. 45,6 Jahren gleich, Unterschiede in der Geschlechterverteilung und im Anteil an Patienten mit fDCM bestanden ebenfalls nicht.

Vergleich von EF, LVEDD und NYHA-Stadien zwischen Patienten mit kardialen Dekompensationen vor Untersuchungsbeginn und Patienten ohne kardialen Dekompensationen

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich, bestanden keine signifikanten Unterschiede in der EF und im LVEDD zum Einschluss- und zum Follow-up-Zeitpunkt. Das mittlere maximale NYHA-Stadium, welches bei den Patienten bis zum Untersuchungsbeginn auftrat, betrug bei den dekompensierten Patienten 3,7 ($\pm 0,49$) und war signifikant schlechter als das der übrigen Patienten, die ein mittleres maximales NYHA-Stadium von 2,5 ($\pm 0,86$) angaben ($p < 0,001$). Weiterhin waren die mittleren NYHA-Stadien der nicht dekompensierten Patienten zum Einschlusszeitpunkt und zum Follow-up-Zeitpunkt signifikant besser als die NYHA-Stadien der dekompensierten Patienten (2,5 vs. 2,2, $p = 0,003$ bei Einschluss; 1,9 vs. 1,6, $p = 0,031$ bei Follow-up). In beiden Gruppen war es zum Follow-up-Zeitpunkt zu einer signifikanten Verbesserung der EF (dekompensierte Patienten $n = 72$, $p < 0,001$; nicht dekompensierte Patienten $n = 51$, $p < 0,001$), des LVEDDs (dekompensierte Patienten $n = 70$, $p < 0,001$; nicht dekompensierte Patienten $n = 46$, $p < 0,001$) und des NYHA-Stadiums (dekompensierte Patienten $n = 81$, $p < 0,001$; nicht dekompensierte Patienten $n = 58$, $p < 0,001$) gekommen. Die kardialen Dekompensationen spiegeln sich klinisch also eher in der Befindlichkeit, als in der kardialen Pumpfunktion

wieder. Auch nimmt eine stattgefundene kardiale Dekompensation keinen negativen Einfluss auf die Verbesserungsfähigkeit des Herzens.

	dekompensierte Patienten	übrige Patienten
EF bei Einschluss	28,4 ±8,6 (n=90)	29,8 ±8,6 (n=63)
EF beim Follow-up	44,1 ±13,5 (n=72)	43,4 ±12,8 (n=51)
pVerbesserungEF	<0,001 (n=72)	<0,001 (n=51)
LVEDD bei Einschluss	68,2 ±7,6 (n=90)	66,9 ±7,9 (n=63)
LVEDD beim Follow-up	61,5 ±9,7 (n=70)	61,5 ±8,5 (n=46)
pVerbesserungLVEDD	<0,001 (n=70)	0,001 (n=46)
maximales NYHA	3,7 ±0,5 (n=85)	2,5 ±0,9 (n=46)
NYHA bei Einschluss	2,5 ±0,7 (n=91)	2,2 ±0,7 (n=63)
NYHA beim Follow-up	1,9 ±0,7 (n=81)	1,6 ±0,7 (n=58)
pVerbesserungNYHA	<0,001 (n=81)	<0,001 (n=58)

Tabelle 12: Kardiale Befunde der vor Untersuchungsbeginn dekompensierten und nicht dekompensierten Patienten.

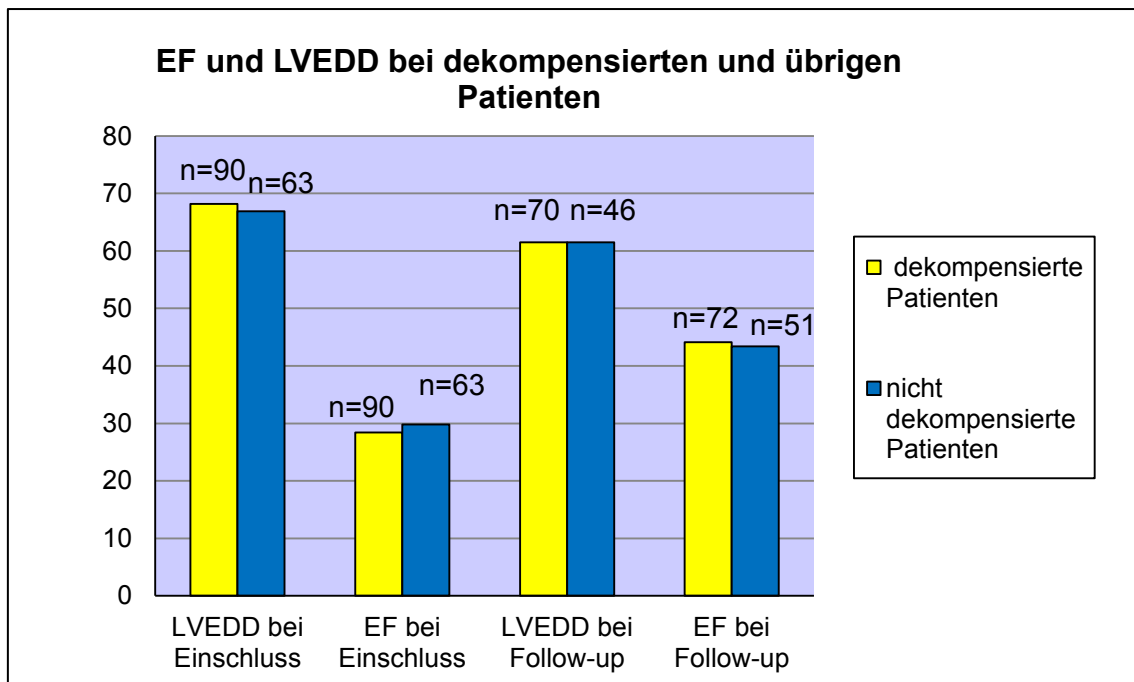


Abbildung 35: EF und LVEDD bei dekompensierten und übrigen Patienten

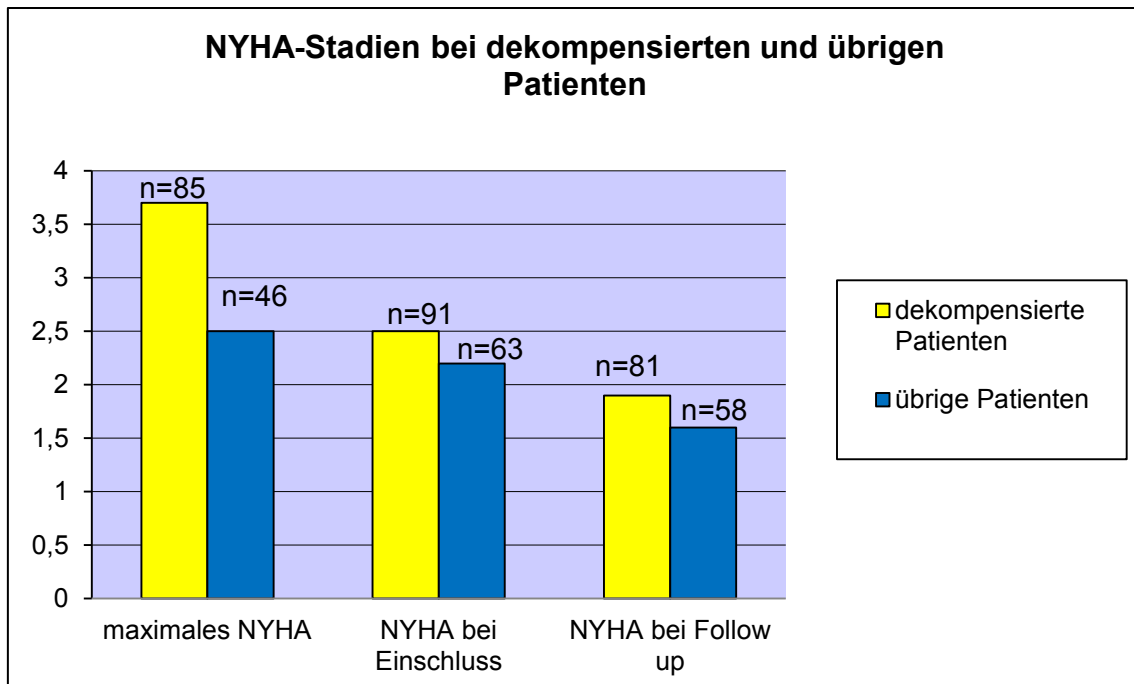


Abbildung 36: NYHA-Stadien bei dekompensierten und übrigen Patienten

3.5.4.2. Patienten mit kardialen Dekompensationen im Untersuchungszeitraum

Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Anteil an Patienten mit fDCM

Im Verlauf unserer Untersuchung hatten 8 Patienten (12,3% der Gesamtgruppe) mindestens einen Krankenhausaufenthalt (1-3) aufgrund einer kardialen Dekompensation. Diese Patienten mit bekannten Dekompensationen werden im Folgenden mit den übrigen 146 Patienten verglichen. Alle 8 kardial dekompensierte Patienten waren männlich. Unter den übrigen 146 Patienten waren nur 75% Männer ($p=0,199$). Die dekompensierten Patienten waren im Mittel 41,0 Jahren etwas jünger als die übrigen Patienten, die im Mittel 45,6 Jahre alt waren ($p=0,2552$). Der Anteil an Patienten mit fDCM war mit 28,6% ($n=7$) ebenfalls höher als unter den übrigen Patienten mit einem Anteil von 19,4% ($n=134$). Signifikanzen lagen dennoch nicht vor.

Vergleich der EF, des LVEDDs und des NYHA-Stadiums zwischen im Untersuchungszeitraum kardial dekompensierten Patienten und nicht-dekompensierten Patienten

Zwischen den 8 dekompensierten und den 146 nicht dekompensierten Patienten bestanden zum Einschlusszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede bei folgenden Parametern:

- der EF (33,0% vs. 28,8%, n.s.)
- dem maximalen NYHA-Stadiums (3,0 vs. 3,3, n.s.)
- dem aktuellen NYHA-Stadiums (2,8 vs. 2,4, n.s.).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich im LVEDD: der LVEDD der dekompensierten Patienten betrug 74,1mm, bei den nicht dekompensierten Patienten lag er bei 67,3mm ($p=0,0232$).

Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten sich die dekompensierten Patienten nur geringfügig, nicht signifikant in der EF ($n=5$), dem LVEDD ($n=5$) und im NYHA-Stadium ($n=7$) verbessert. Demgegenüber war es bei den nicht dekompensierten Patienten zu einer signifikante Verbesserung der EF ($p<0,001$, $n=118$), des LVEDD ($p<0,001$, $n=111$) und des NYHA-Stadiums ($p<0,001$, $n=132$) gekommen. Signifikante Unterschiede zwischen den dekompensierten und den nicht dekompensierten Patienten lagen zum Follow-up-Zeitpunkt in folgenden Parametern vor:

- dem LVEDD (72,4mm vs. 61,0mm, $p=0,0068$)
- dem NYHA-Stadium (2,6 vs. 1,7 $p=0,001$)

Kein signifikanter Unterschied lag bezüglich der EF vor: diese betrug bei den dekompensierten Patienten 35,6% und bei den übrigen Patienten 44,2%.

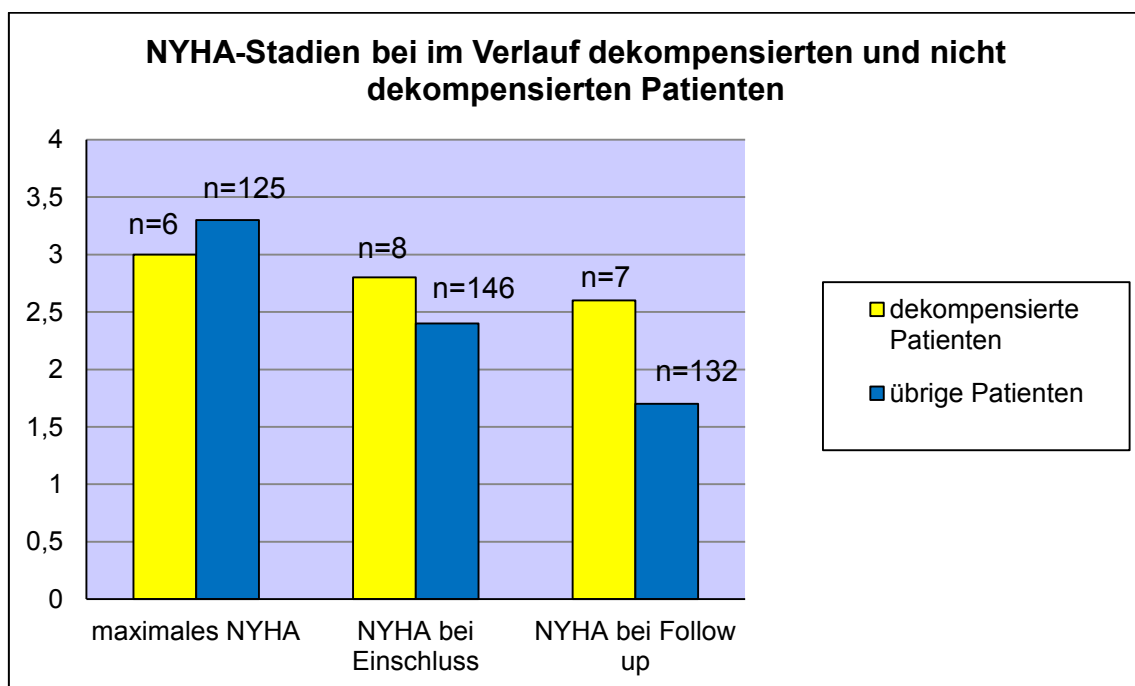


Abbildung 37: NYHA-Stadien bei im Verlauf dekompensierten und nicht dekompensierten Patienten

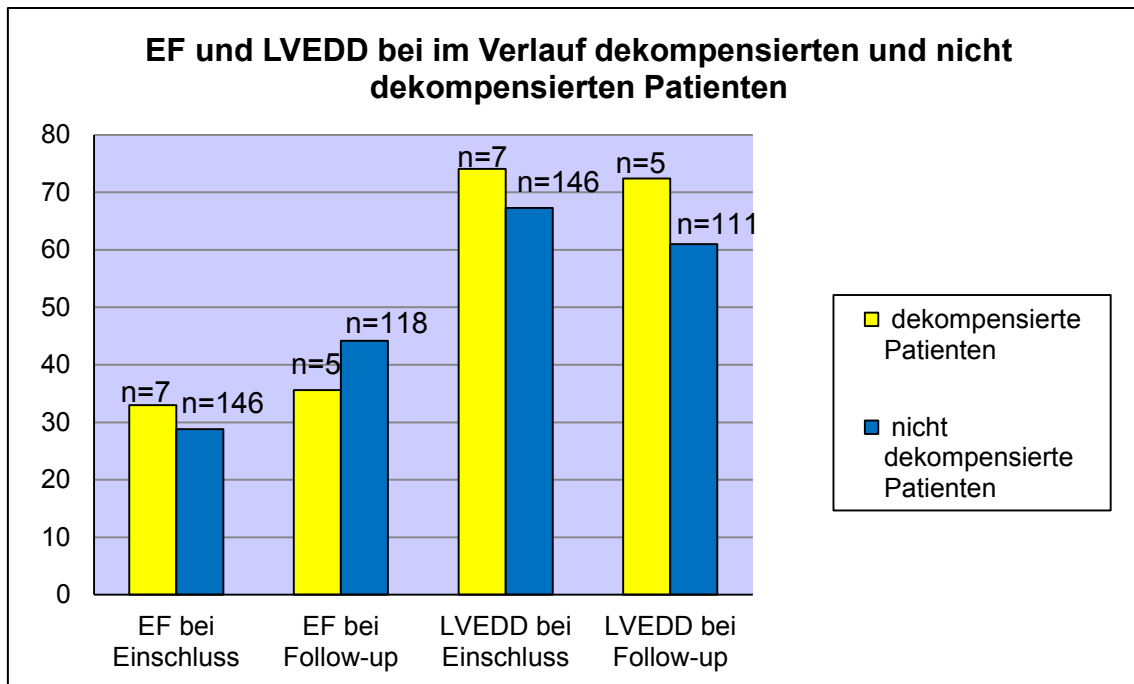


Abbildung 38: EF und LVEDD bei im Verlauf dekompensierten und nicht dekompensierten Patienten

Man sieht also, dass sich die im Untersuchungsverlauf kardial dekompensierten Patienten deutlich weniger in den untersuchten Parametern verbesserten und zum Follow-up-Zeitpunkt deutlich (zum Teil signifikant) schlechtere Werte hatten, als die Patienten, die keine zwischenzeitliche Dekompensation erlitten hatten. Bereits zum Einschlusszeitpunkt hatten diese 8 Patienten einen signifikant größeren LVEDD.

Vergleich von elektrokardiographischen Befunden (Vorhofflimmern, LSB), Anteil an Patienten mit ICD und kardialen Ereignissen sowie entzündlicher und viraler Beteiligung zwischen im Untersuchungszeitraum kardial dekompensierten und nicht dekompensierten Patienten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern oder LSB zum Einschlusszeitpunkt oder zum Follow-up-Zeitpunkt zwischen den beiden Gruppen. Von den 8 dekompensierten Patienten hatten 5 einen ICD, dies entsprach einem Anteil von 62,5% und war damit signifikant höher als in der nicht dekompensierten Gruppe, von denen nur 27,7% einen ICD erhalten hatten ($p=0,049$). Signifikante Unterschiede in der kardialen Ereignisrate lagen nicht vor. Der Anteil an Patienten mit viraler oder inflammatorischer Myokarderkrankung unterschied sich nicht signifikant zu den

übrigen Patienten. Es hatten 5 Patienten eine DCM (62,5%), 2 eine DCM mit Viruslast (25%) und einer eine inflammatorische DCM (12,5%).

3.5.4.3. Patienten mit Normalisierung der Linksherzfunktion

Es fand sich eine besonders interessante Subgruppe von 12 Patienten, bei denen sich EF und LVEDD im Verlauf normalisiert hatten (EF \geq 55%, LVEDD $<$ 55mm). Bei weiteren 13 Patienten hatte sich nur die EF und bei weiteren 14 Patienten nur der LVEDD normalisiert.

Vergleich von Erkrankungsalter, Männer- und Frauenanteil, Anteil an familiärer DCM und Erkrankungszeit vor Untersuchungseinschluss zwischen 12 Patienten mit komplett normalisierter und übrigen Patienten mit nicht normalisierter Linksherzfunktion

Vergleicht man die 12 Patienten mit komplett normalisierten echokardiographischen Parametern mit den übrigen 111 Patienten, von denen echokardiographische Follow-up-Parameter vorliegen, so waren die normalisierten Patienten mit im Mittel 51,5 Jahren signifikant älter als die übrigen Patienten mit 45,4 Jahre (p=0,004). Die Geschlechterverteilung und der Anteil an Patienten mit einer familiären DCM waren nicht signifikant unterschiedlich. Auch der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Untersuchungsbeginn war nicht unterschiedlich. Die Ergebnisse sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

	normalisierte Patienten (n=12)	übrige Patienten mit Kontrollecho (n=111)
männlich	58,3%	75,7%
familiär	20,0% (n=10)	21,6% (n=102)
Alter	51,5 \pm 5,3 Jahre	45,4 \pm 10,9 Jahre
Zeit Diagnosestellung bis Einschluss	1,1 Monate	1,6 Monate

Tabelle 13: Vergleich von 12 Patienten mit normalisierter Linksherzfunktion und übrigen Patienten.

Retrospektiv: Vergleich von EF, LVEDD und NYHA-Stadien zwischen 12 Patienten mit komplett normalisierter und übrigen Patienten mit nicht-normalisierter Linksherzfunktion

Es lagen keine signifikanten Unterschiede in der EF, dem LVEDD, im maximalen NYHA-Stadium und im NYHA-Stadium zum Einschlusszeitpunkt zwischen den 12 normalisierten Patienten und den übrigen Patienten vor. Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten sich EF, LVEDD und NYHA-Stadium in beiden Gruppen signifikant gebessert, wobei sich bei den übrigen Patienten die Berechnung der Verbesserung des LVEDD auf n=104 und des NYHA-Stadiums auf n=110 Patienten bezieht. EF und LVEDD waren zum Follow-up-Zeitpunkt bei den Patienten mit normalisierten echokardiographischen Parametern signifikant besser als EF und LVEDD bei den übrigen Patienten (EF: $p < 0,001$, LVEDD: $p < 0,001$). Die kardiologischen Verlaufsparemeter sind in Tabelle 14 dargestellt.

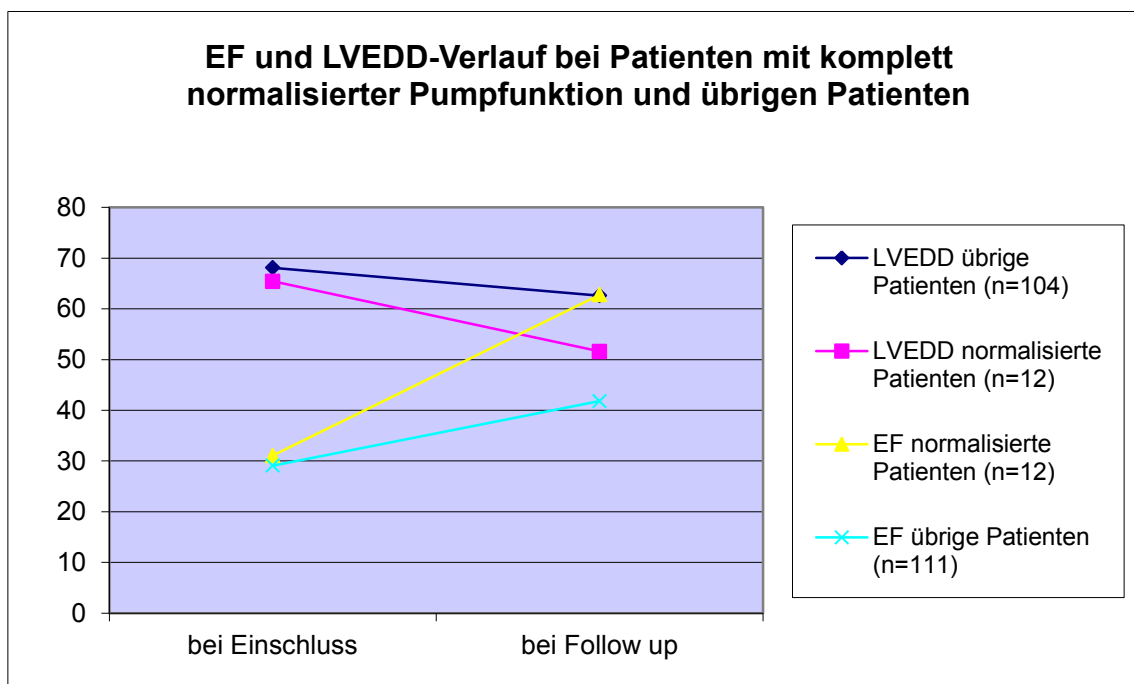


Abbildung 39: EF und LVEDD bei Patienten mit komplett normalisierter Pumpfunktion und übrigen Patienten

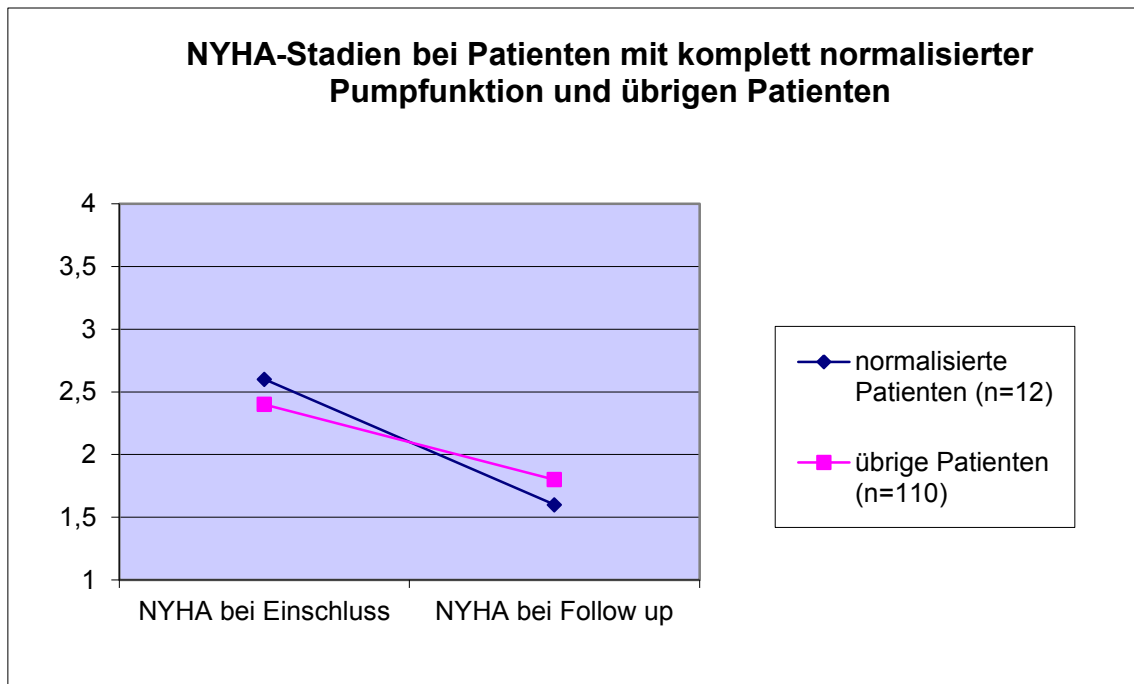


Abbildung 40: NYHA-Stadien bei Patienten mit komplett normalisierter Pumpfunktion und übrigen Patienten

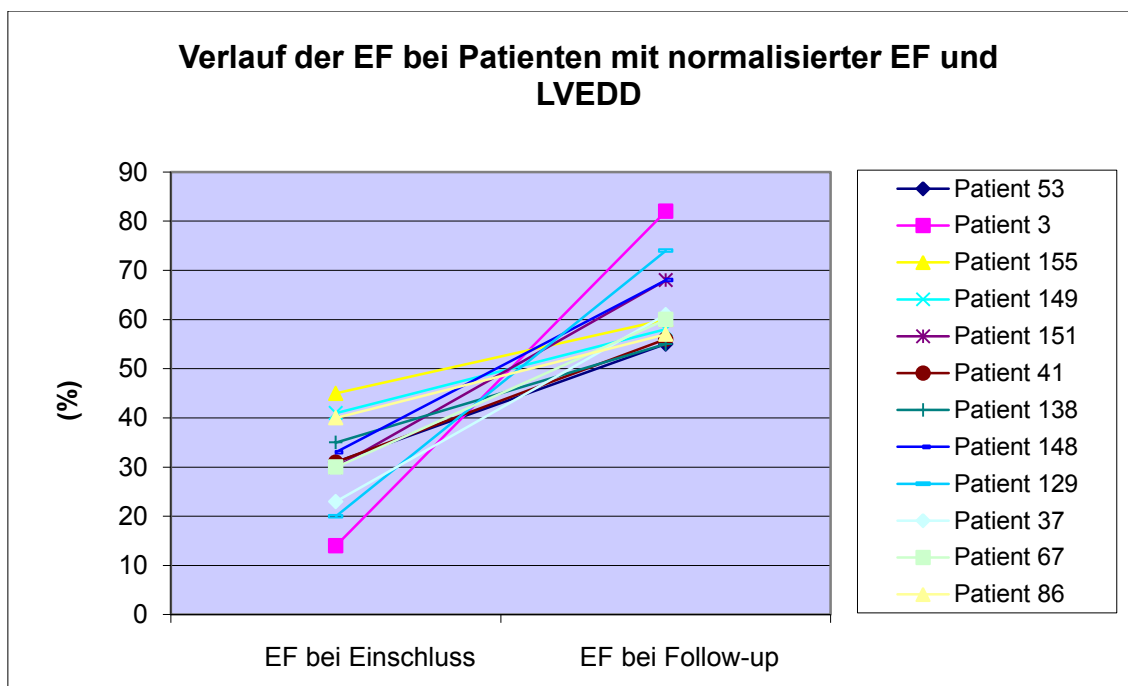


Abbildung 41: EF bei Patienten mit normalisierter EF und LVEDD

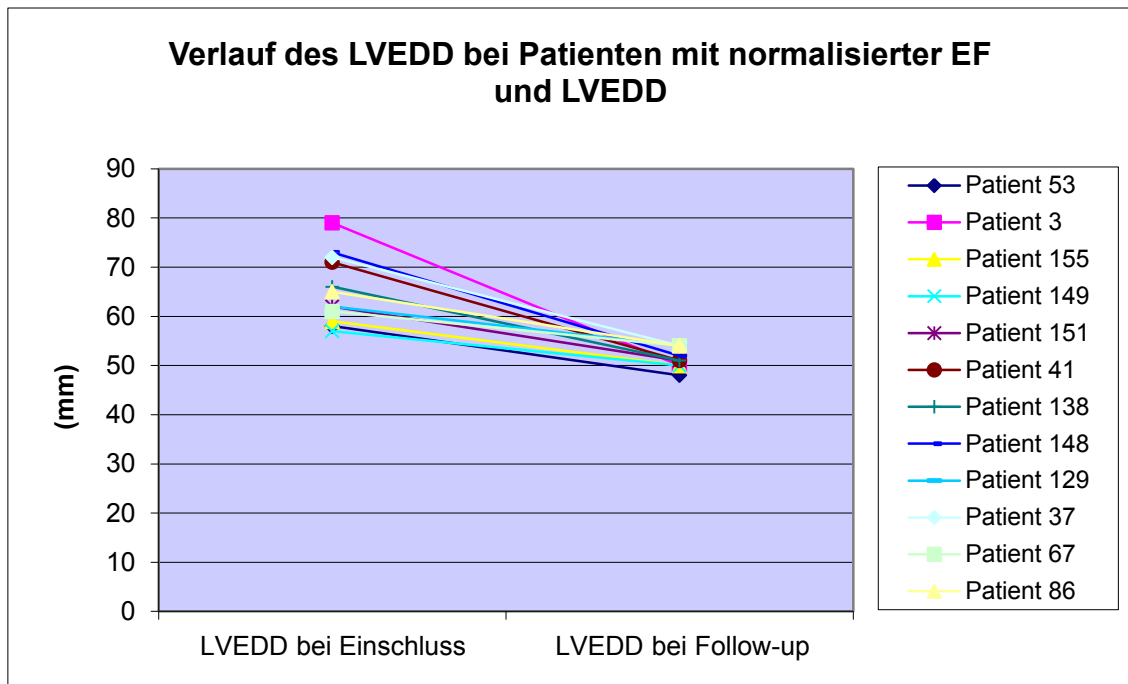


Abbildung 42: EF bei Patienten mit normalisierter EF und LVEDD

	komplett normalisierte Patienten (n=12)	übrige Patienten mit Kontrollecho (n=111)	Gruppen- unterschied p=
EF bei Einschluss	31,1 ± 8,5	29,1 ± 8,8	n.s.
EF bei Follow-up	62,8 ± 8,1	41,8 ± 11,9	<0,001
pVerbesserungEF	<0,001 (n=12)	<0,001 (n=111)	
LVEDD bei Einschluss	65,4 ± 6,6	67,8 ± 7,5	n.s.
LVEDD bei Follow-up	51,6 ± 1,9	62,6 ± 9,1	<0,001
pVerbesserungLVEDD	<0,001 (n=12)	<0,001 (n=104)	
maximales NYHA- Stadium	3,2 ± 0,7	3,2 ± 0,9	n.s.
NYHA bei Einschluss	2,6 ± 0,6	2,4 ± 0,7	n.s.
NYHA bei Follow-up	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,7	n.s.
pVerbesserungNYHA	0,002 (n=12)	<0,001 (n=110)	

Tabelle 14: Kardiologische Verlaufsparemeter bei Patienten mit normalisierter EF und LVEDD vs. übrige Patienten.

Berücksichtigt man nicht nur die 12 Patienten mit komplett normalisierter Linksherzfunktion, sondern auch die weiteren 13 bzw. 14 Patienten, mit nur einem normalisierten Parameter, liegen ähnliche Ergebnisse vor, die Tabelle 15 und Tabelle 16 zu entnehmen sind.

	Patienten mit normalisierter EF (n=25)	übrige Patienten mit Kontrollecho (n=98)	Gruppen- unterschied p=
EF bei Einschluss	30,5 ± 8,2	29,0 ± 8,9	n.s.
EF bei Follow-up	60,4 ± 6,6	39,6 ± 10,9	<0,001
pVerbesserungEF	<0,001 (n=25)	<0,001 (n=98)	
LVEDD bei Einschluss	66,4 ± 8,1	67,8 ± 7,2	n.s.
LVEDD bei Follow-up	56,1 ± 5,6	62,8 ± 9,5	0,0016
pLVEDD	<0,001 (n=23)	<0,001 (n=93)	
maximales NYHA- Stadium	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,9	n.s.
NYHA bei Einschluss	2,7 ± 0,5	2,4 ± 0,7	0,049
NYHA bei Follow-up	1,6 ± 0,6	1,8 ± 0,7	n.s.
pVerbesserungNYHA	<0,001 (n=25)	<0,001 (n=97)	

Tabelle 15: Kardiologische Verlaufsparemeter bei Patienten mit normalisierter EF vs. übrige Patienten.

	Patienten mit normalisiertem LVEDD (n=26)	übrige Patienten mit Kontrollecho (n=97)	Gruppen- unterschied p=
EF bei Einschluss	28,4 ± 8,4	29,5 ± 8,9	n.s.
EF bei Follow-up	54,0 ± 10,3	41,1 ± 12,6	<0,001
pVerbesserungEF	<0,001 (n=26)	<0,001 (n=97)	
LVEDD bei Einschluss	65,2 ± 5,7	68,2 ± 7,7	n.s.
LVEDD bei Follow-up	51,4 ± 2,3	64,4 ± 8,4	<0,001
pVerbesserungLVEDD	<0,001 (n=26)	<0,001 (n=93)	
maximales NYHA- Stadium	3,0 ± 1,1	3,3 ± 0,8	n.s.
NYHA bei Einschluss	2,4 ± 0,9	2,4 ± 0,6	n.s.
NYHA bei Follow-up	1,7 ± 0,7	1,8 ± 0,7	n.s.
pVerbesserungNYHA	0,004 (n=26)	<0,001 (n=97)	

Tabelle 16: Kardiologische Verlaufsparemeter bei Patienten mit normalisiertem LVEDD vs. übrige Patienten.

Aus den kardialen Parametern zum Einschlusszeitpunkt ist also nicht auf die deutliche Verbesserung bis hin zur Normalisierung zu schließen.

Retrospektiv: elektrokardiographische Besonderheiten und Unterschiede zwischen 12 Patienten mit komplett normalisierter und übrigen Patienten mit nicht-normalisierter Linksherzfunktion

Wie in Tabelle 17 dargestellt, betrug der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt 36,4% (4 von 11 Patienten) in der Gruppe der Patienten, deren Parameter sich normalisieren würden. Bei den übrigen Patienten hatten signifikant weniger ein Vorhofflimmern, hier betrug der Anteil nur 10,1% (11 von 109, $p=0,031$). Zum Follow-up-Zeitpunkt hat in beiden Gruppen der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern abgenommen, er betrug in der ersten Gruppe nur noch 18,2% (2 Patienten konvertierten in den Sinusrhythmus, bei 2 Patienten persistierte das Vorhofflimmern) und bei den übrigen Patienten nur noch 7,9% (8 von 101 Patienten). Dieser Unterschied war nicht mehr signifikant ($p=0,255$).

2 Patienten (16,7%) aus der Gruppe mit normalisierten Werten hatten zum Einschlusszeitpunkt einen Linksschenkelblock. Bei einem dieser Patienten lag zum Follow-up-Zeitpunkt eine normale QRS-Breite vor, so dass der Anteil an Patienten mit LSB 8,3% betrug. Von den übrigen Patienten hatten deutlich mehr zu beiden Zeitpunkten einen Linksschenkelblock vorliegen (25,2% und 28,2%), jedoch lag diesbezüglich keine Signifikanz vor.

	normalisierte Patienten (n=12)	übrige Patienten mit Kontroll-echo und EKG (n=111)	p=
LSB bei Einschluss	16,7%	25,2%	0,729
LSB bei Follow-up	8,3%	27,3% (n=103)	0,290
Vorhofflimmern bei Einschluss	36,4% (n=11)	10,1% (n=109)	0,031
Vorhofflimmern bei Follow-up	18,2%(n=11)	7,9% (n=101)	0,255

Tabelle 17: Vorhofflimmern und LSB bei normalisierten und übrigen Patienten.

Kardiale Dekompensationen bei Patienten mit Normalisierung der Linksherzfunktion und übrigen Patienten

Der Anteil an vor Untersuchungsbeginn kardial dekompensierten Patienten war gleich. Dies betraf 75,0% der normalisierten und 68,5% der nicht-normalisierten Patienten (n=92, n.s.). Während des Untersuchungszeitraumes dekompensierte

kein Patient mit normalisierter Linksherzfunktion (n=9) und 5 (4,9%, n=103) aus der anderen Patientengruppe (n.s.).

ICD-Implantationen und kardiale Ereignisse bei Patienten mit Normalisierung der Linksherzfunktion und übrigen Patienten

In der Gruppe der Patienten mit normalisierter Herzfunktion hatte nur ein Patient einen ICD erhalten (8,3%), während aus der anderen Gruppe der Anteil bei 32,4% lag. Dennoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Auch bestehen keine signifikanten Unterschiede an der Rate kardialer Ereignisse (0% vs. 3,6%). Die 5 verstorbenen und der herztransplantierte Patient gehören nicht zu der zweiten Untersuchungsgruppe.

Vergleich des Anteils an inflammatorischer DCM und Virusbelastung bei 12 Patienten mit komplett normalisierter Linksherzfunktion und übrigen Patienten

Es bestanden leichte, nicht signifikante Unterschiede im Anteil an Patienten mit Inflammation und/oder Virusbelastung: unter den Patienten mit normalisierter Linksherzfunktion hatte ein deutlich größerer Anteil eine inflammatorische DCM mit Virusbelastung (25,0% vs. 9,2%), während unter den nicht komplett normalisierten Patienten ein größerer Anteil eine Viruslast ohne Inflammation (25,7% vs. 8,3%) und ein größerer Anteil an Patienten eine Inflammation ohne Virusbefall (13,8% vs. 8,3%) hatte.

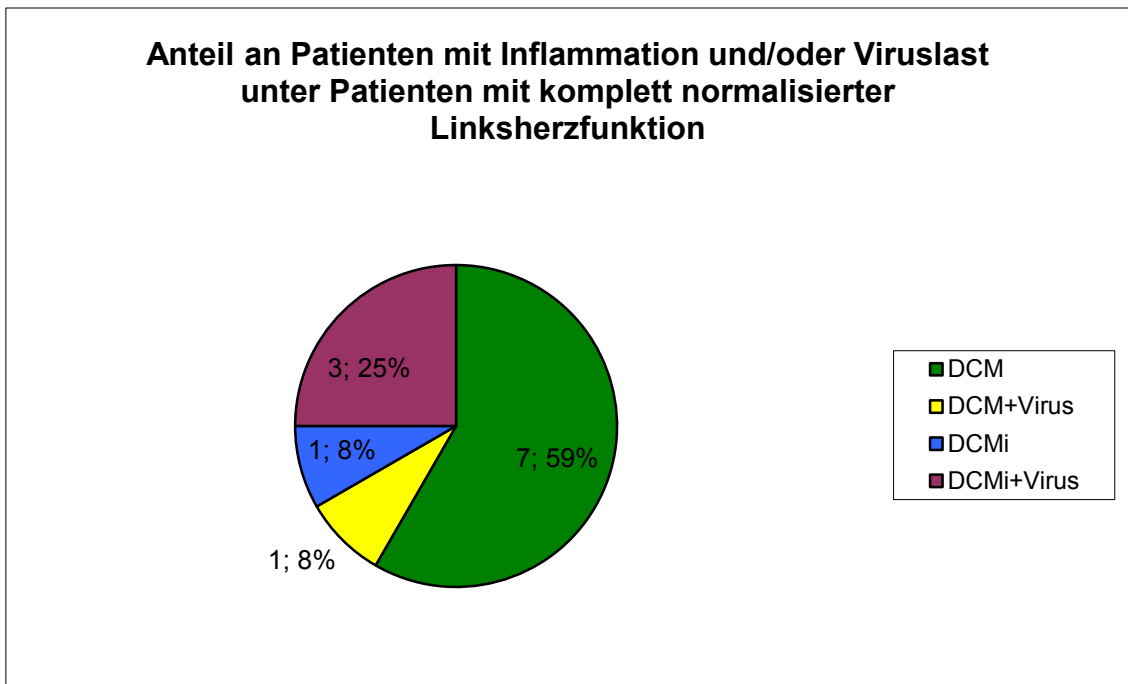


Abbildung 43: Anteil an Patienten mit Inflammation und/oder Viruslast unter Patienten mit komplett normalisierter Linksherzfunktion

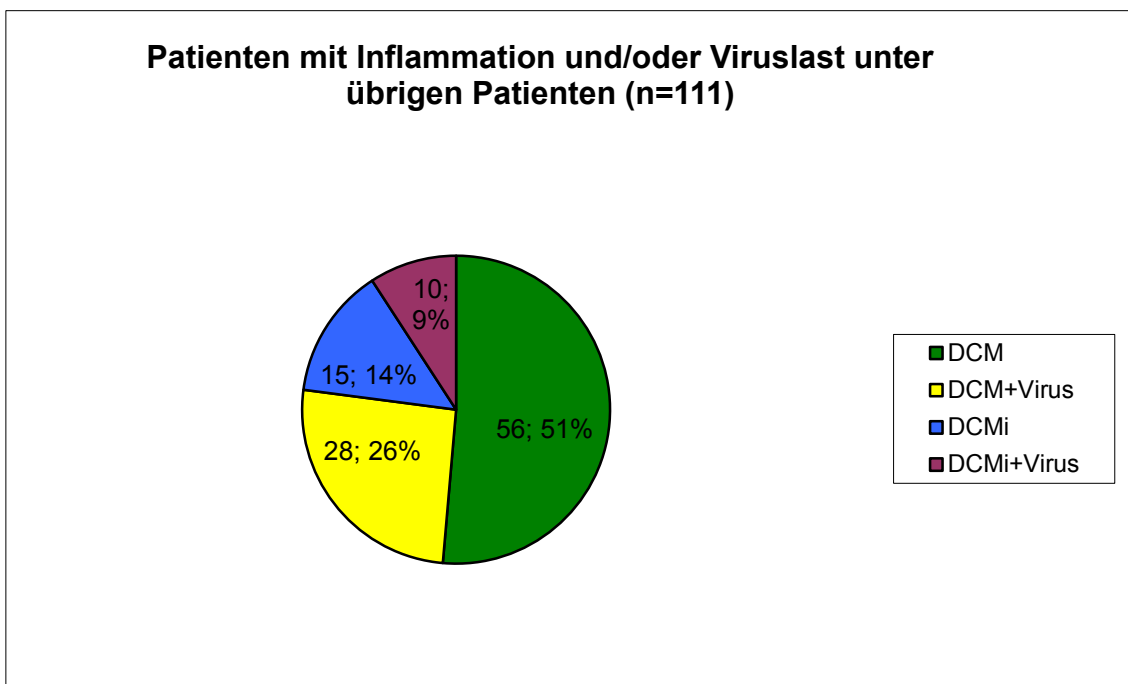


Abbildung 44: Patienten mit Inflammation und/oder Viruslast unter übrigen Patienten (n=111)

3.5.5. Klinischer Verlauf in unterschiedlichen Altersgruppen

Einteilung in 5 verschiedene Altersgruppen. Geschlechterverteilung und Anteil an Patienten mit fDCM

Im Folgenden werden die Patienten entsprechend ihres Alters in fünf Dezennien eingeteilt und miteinander verglichen:

- unter 30jährige (n=13)
- 30-39jährige Patienten (n=29)
- 40-49jährige Patienten (n=56)
- 50-59jährige Patienten (n=41)
- über 60jährige (n=15)

Signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung der einzelnen Altersgruppen bestanden nicht. Der höchste Anteil an Frauen mit 34,3% war unter den 50-59jährigen Patienten, der niedrigste Anteil mit 13,8% war unter den 30-39jährigen Patienten ($p=0,094$). In der jüngsten und in der ältesten Patientengruppe war der Anteil an Patienten mit fDCM mit 7,7% und 0% am geringsten, in den anderen Gruppen lag der Anteil zwischen 20,0% und 26,9%. Der Unterschied zwischen den über 60jährigen und den 40-49jährigen verfehlte knapp die statistische Signifikanz ($p=0,054$). Der Anteil an kardial dekompenzierten Patienten vor Untersuchungsbeginn lag zwischen 62,2% (Gruppe der 50-59jährigen) und 81,8% (Gruppe der unter 30jährigen) (nicht signifikant).

EF, LVEDD und NYHA-Stadien in 5 verschiedenen Altersgruppen

Zum Einschlusszeitpunkt hatten die unter 30jährigen Patienten die schlechteste EF von 23,6% ($\pm 7,0$). Diese war signifikant schlechter als die EF der 30-39jährigen (EF 29,6% $\pm 7,7$, $p=0,024$), der 50-59jährigen (EF 31,7% $\pm 8,3$, $p=0,003$) und der über 60jährigen (EF 29,4% $\pm 6,9$, $p=0,045$).

Auch der LVEDD war bei den jüngeren Patienten deutlich schlechter als bei den älteren. Den kleinsten LVEDD mit 62,5mm ($\pm 4,4$) hatten die über 60jährigen Patienten. Dieser LVEDD war signifikant geringer als der LVEDD aller übrigen Patientengruppen (unter 30jährige: LVEDD 69,2mm $\pm 6,3$, $p=0,006$; 30-39jährige: LVEDD 68,8mm $\pm 7,8$, $p=0,008$; 40-49jährige: 69,4mm $\pm 8,9$, $p=0,000$; 50-59jährige: LVEDD 65,9mm $\pm 5,8$, $p=0,0498$).

Wie in Tabelle 18 dargestellt, fanden sich zum Follow-up-Zeitpunkt die besten echokardiographischen Parameter in der Gruppe der 50-59jährigen, deren mittlere EF 48,9% ($\pm 12,0$) betrug und signifikant besser als die EF der 30-39jährigen ($p=0,030$) und der 40-49jährigen ($p=0,006$) war. Der mittlere LVEDD der 50-59jährigen betrug 58,1mm ($\pm 6,1$) und war damit ebenfalls signifikant besser im Vergleich zu den 30-39jährigen ($p=0,019$) und den 40-49jährigen ($p=0,009$).

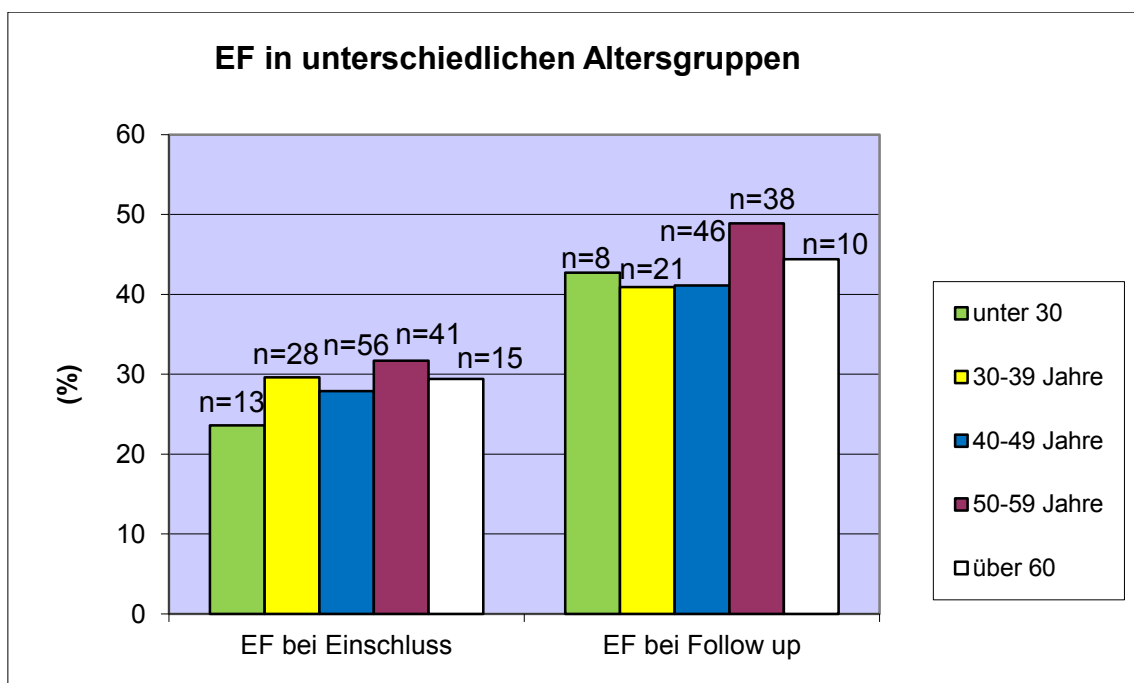


Abbildung 45: EF in unterschiedlichen Altersgruppen

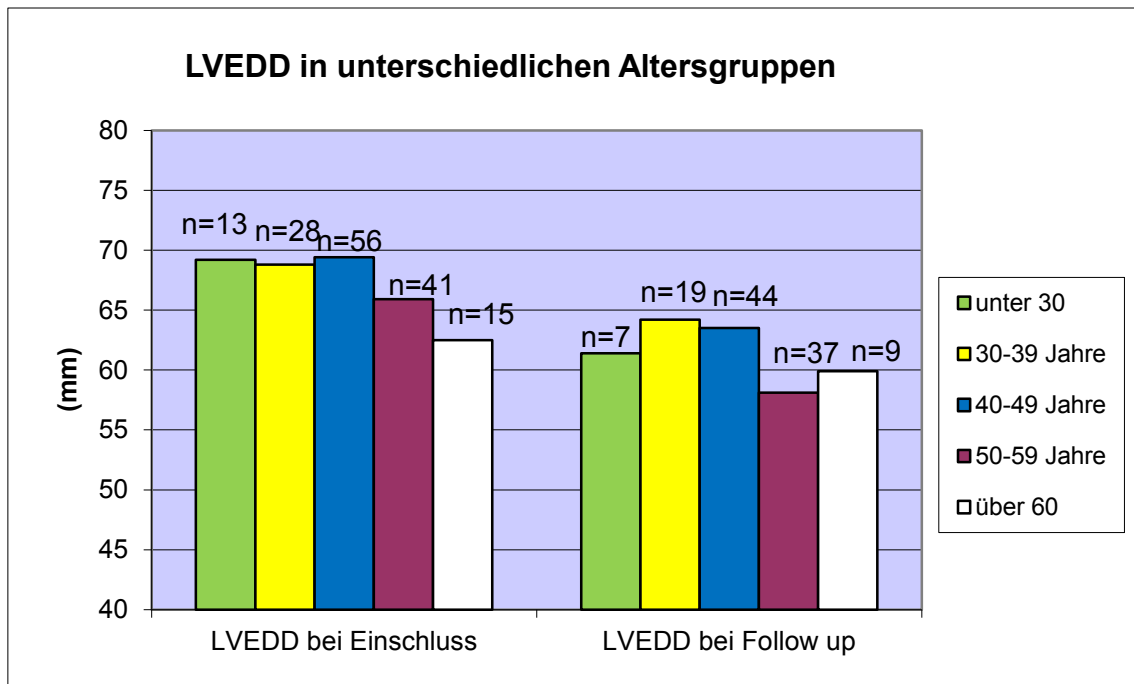


Abbildung 46: LVEDD in unterschiedlichen Altersgruppen

Das mittlere maximale NYHA-Stadium war in der Gruppe der ältesten Patienten mit 3,7 deutlich schlechter als in den Gruppen der 30-39jährigen, 40-49jährigen und 50-59jährigen Patienten mit einem mittleren maximalen NYHA-Stadium von 3,2 ($p_{2vs.5}=0,126$, $p_{3vs.5}=0,113$, $p_{4vs.5}=0,450$). Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen lagen im mittleren NYHA-Stadium zum Einschlusszeitpunkt nicht vor. Dieses NYHA-Stadium lag zwischen 2,3 und 2,6.

Demgegenüber fand sich das beste NYHA-Stadium wieder bei den jüngeren Patienten (unter 30jährige: $1,7 \pm 0,8$, 30-39jährige: $1,7 \pm 0,8$, 40-49jährige: $1,7 \pm 0,7$), im Vergleich zu den übrigen Gruppen traten jedoch keine signifikanten Unterschiede auf.

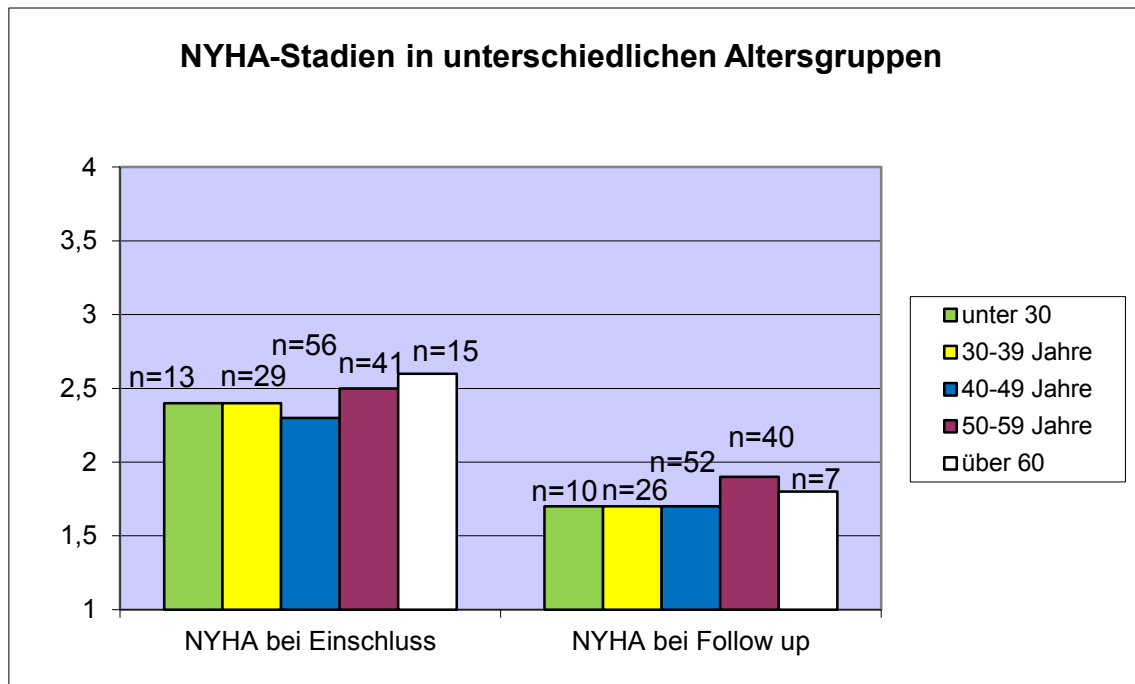


Abbildung 47: NYHA-Stadien in unterschiedlichen Altersgruppen

	EF bei Einschluss (%)	EF bei Follow- up (%)	LVEDD bei Einschluss (mm)	LVEDD bei Follow-up (mm)
unter 30 Jahre (1)	23,6 ($\pm 7,0$)	42,75 ($\pm 14,09$)	69,15 ($\pm 6,83$)	61,43 ($\pm 12,77$)
30-39 Jahre (2)	29,6 ($\pm 7,7$)	40,95 ($\pm 14,46$)	68,79 ($\pm 7,83$)	64,21 ($\pm 9,68$)
40-49 Jahre (3)	27,9 ($\pm 9,3$)	41,05 ($\pm 13,07$)	69,39 ($\pm 8,89$)	63,50 ($\pm 10,23$)
50-59 Jahre (4)	31,7 ($\pm 8,3$)	48,91 ($\pm 12,00$)	65,90 ($\pm 5,81$)	58,08 ($\pm 6,06$)
über 60 Jahre (5)	29,4 ($\pm 6,9$)	44,40 ($\pm 7,75$)	62,53 ($\pm 4,38$)	59,89 ($\pm 5,74$)
p1vs2	0,024	n.s.	n.s.	n.s.
p1vs3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p2vs3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p1vs4	0,003	n.s.	n.s.	n.s.
p2vs4	n.s.	0,0301	n.s.	0,019
p3vs4	0,041	0,0062	0,023	0,009
p1vs5	0,045	n.s.	0,006	n.s.
p2 vs 5	n.s.	n.s.	0,008	n.s.
p3 vs 5	n.s.	n.s.	0,000	n.s.
p4 vs 5	n.s.	n.s.	0,0498	n.s.

Tabelle 18: Unterschiedliche echokardiographische Parameter und Signifikanzen in den 5 Altersgruppen zum Einschluss- und Follow-up-Zeitpunkt.

Die Verbesserungen der EF, des LVEDD und des NYHA-Stadiums, bezogen auf Patienten mit vorliegenden Daten zu beiden Untersuchungszeitpunkten, ließ sich in allen Altersgruppen nachweisen und ist in Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21 dargestellt. Die Verbesserung der EF war in allen Gruppen signifikant, die Verbesserung des LVEDD war in den jüngeren Altersgruppen (unter 30-59jährige) signifikant und die Verbesserung des NYHA-Stadiums war außer in der Gruppe der unter 30jährigen in allen anderen Gruppen signifikant.

Dass der klinische Verlauf bei älteren Patienten deutlich günstiger sein kann als bei jüngeren, konnte auch schon in Kapitel 3.5.4.3. aufgezeigt werden, wo Patienten mit normalisierten echokardiographischen Parametern deutlich älter waren als die Patienten mit nicht normalisierten Parametern. Es sei aber angemerkt, dass die jüngsten Patienten mit ihrer initial schlechtesten EF und zweitschlechtestem LVEDD zwar auch zum Follow-up-Zeitpunkt nicht die besten EF- und LVEDD-Werte hatten, jedoch die größten Verbesserungen vollbracht hatten. Ihre mittlere EF hatten sie um 113,4% verbessert und ihren LVEDD um 9,2mm verringert, während die anderen Gruppen sich nur um 55,9-68,1% und um 4,7-6,5mm verbesserten (n.s.).

	Patienten-anzahl n	EF bei Einschluss (%)	EF bei Follow-up (mm)	Verbesserung p=
unter 30 Jahre	8	21,3 ±7,4	42,8 ±15,1	0,002
30-39 Jahre	21	29,6 ±7,9	41,0 ±14,8	0,008
40-49 Jahre	46	28,4 ±9,0	41,1 ±13,2	<0,001
50-59 Jahre	38	32,0 ±8,6	48,9 ±12,2	<0,001
über 60 Jahre	10	29,1 ±8,6	44,4 ±8,2	<0,001

Tabelle 19: Verlauf der EF während des Untersuchungszeitraumes in den unterschiedlichen Altersgruppen

	Patienten-anzahl n	LVEDD bei Einschluss (%)	LVEDD bei Follow-up (mm)	Verbesserung p=
unter 30 Jahre	7	70,6 ±8,3	61,4 ±13,8	0,050
30-39 Jahre	19	69,9 ±7,8	64,2 ±9,9	0,047
40-49 Jahre	44	69,0 ±8,4	63,5 ±10,3	<0,001
50-59 Jahre	37	65,6 ±5,8	58,1 ±6,1	<0,001
über 60 Jahre	9	64,6 ±4,1	59,9 ±6,1	0,090

Tabelle 20: Verlauf des LVEDD während des Untersuchungszeitraumes in den unterschiedlichen Altersgruppen

	Patienten- anzahl n	NYHA bei Einschluss	NYHA bei Follow- up	Verbesserung p=
unter 30 Jahre	10	2,7 \pm 0,6	1,7 \pm 0,8	0,064
30-39 Jahre	26	2,4 \pm 0,7	1,7 \pm 0,8	0,003
40-49 Jahre	52	2,3 \pm 0,7	1,7 \pm 0,7	<0,001
50-59 Jahre	40	2,5 \pm 0,7	1,9 \pm 0,7	<0,001
über 60 Jahre	11	2,6 \pm 0,6	1,8 \pm 0,7	0,009

Tabelle 21: Verlauf des NYHA-Stadiums während des Untersuchungszeitraumes in den unterschiedlichen Altersgruppen

Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern oder LSB, kardialen Dekompensationen, ICD-Implantationen und kardialen Ereignissen bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen

Vorhofflimmern fand sich zum Einschlusszeitpunkt am häufigsten in der Gruppe der ältesten Patienten, in der der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern 20% betrug. In der Gruppe der jüngsten Patienten hatten alle einen Sinusrhythmus. Signifikanzen zwischen den 5 Gruppen lagen weder zum Einschlusszeitpunkt noch zum Follow-up-Zeitpunkt vor. Einen LSB hatten zum Einschlusszeitpunkt 46,7% der über 60jährigen Patienten, während nur 15% der jüngsten Patienten einen LSB hatten ($p=0,114$), und nur 17% der 50-59jährigen Patienten ($p=0,037$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Anteil der vor oder während des Untersuchungszeitraumes dekompensierten Patienten. Der Anteil an Patienten mit ICD war unter den jüngeren Patienten mit 42,9% (30-39jährige, $n=28$) und 33,3% (unter 30jährige, $n=12$) deutlich höher als in den anderen Gruppen, in denen der Anteil zwischen 25,0 und 30,8% lag (nicht signifikant). Die meisten Patienten mit kardialen Ereignissen waren in der jüngsten Gruppe (16,7%, $n=12$, 1 Patient verstorben, 1 Patient Herztransplantation), während in den anderen Gruppen nur 5,0-7,7% der Patienten ein kardiales Ereignis hatten (nicht signifikant).

Patienten mit Inflammation und/oder Virusbelastung in den unterschiedlichen Altersgruppen

Signifikante Unterschiede im Anteil an Patienten mit Inflammation oder Viruslast lagen zwischen den 5 Altersgruppen nicht vor. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz, dass Inflammationen vermehrt in den mittleren 3 Altersgruppen auftraten (28,6%, 26,8% und 20,0% vs. 0% und 6,7%). Der Anteil an Patienten

mit Viruslast ohne Inflammation war mit 38,5% unter den jüngsten Patienten am größten und verringerte sich bei jeder weiteren Altersgruppe.

3.5.6. Patienten mit ICD/CRT-D und Patienten mit CRT

3.5.6.1. Patienten mit ICD vs. Patienten ohne ICD

Im Folgenden werden die 44 Patienten mit ICD mit den übrigen 110 Patienten verglichen. Die 5 Patienten, von denen aufgrund eines fehlenden Follow-ups nicht bekannt ist, ob in der Zwischenzeit auswärts ein ICD implantiert worden war, werden zu der Gruppe der Patienten ohne ICD gezählt.

Altersverteilung, Männer- und Frauenanteil und Anteil Patienten mit fDCM bei Patienten mit und ohne ICD

Zwischen den Patienten mit ICD und den übrigen Patienten lagen keine signifikanten Unterschiede im mittleren Erkrankungsalter, der Geschlechterverteilung und dem Anteil an Patienten mit einer familiären DCM vor.

EF, LVEDD und NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne ICD

Zum Einschlusszeitpunkt waren die EF und der LVEDD bei den Patienten mit ICD mit $26,1\% \pm 8,6$ und $70\text{mm} \pm 8,9$ signifikant schlechter als bei Patienten ohne ICD. Diese hatten eine EF von $30,1\% \pm 8,4$ und einen LVEDD von $66,7\text{mm} \pm 7,0$ ($p_{\text{EF}}=0,009$, $p_{\text{LVEDD}}=0,019$). Bezüglich des NYHA-Stadiums lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Zum Follow-up-Zeitpunkt war es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung der EF (Patienten mit ICD $n=37$, Patienten ohne ICD $n=86$), des LVEDD (Patienten mit ICD $n=33$, Patienten ohne ICD $n=83$) und des NYHA-Stadiums (Patienten mit ICD $n=38$, Patienten ohne ICD $n=101$) gekommen.

Die Patienten mit ICD hatten und nach wie vor auch eine signifikant schlechtere EF von $37,0\% \pm 13,0$ sowie einen signifikant schlechteren LVEDD mit $64,5\text{mm} \pm 12,5$. Patienten ohne ICD hatten eine EF von $46,8\% \pm 12,2$ und einen LVEDD von $60,3\text{mm} \pm 7,3$ ($p_{\text{EF}}<0,001$, $p_{\text{LVEDD}}=0,029$). Das NYHA-Stadium war nun auch signifikant schlechter als bei Patienten ohne ICD (2,0 vs. 1,7, $p=0,019$).

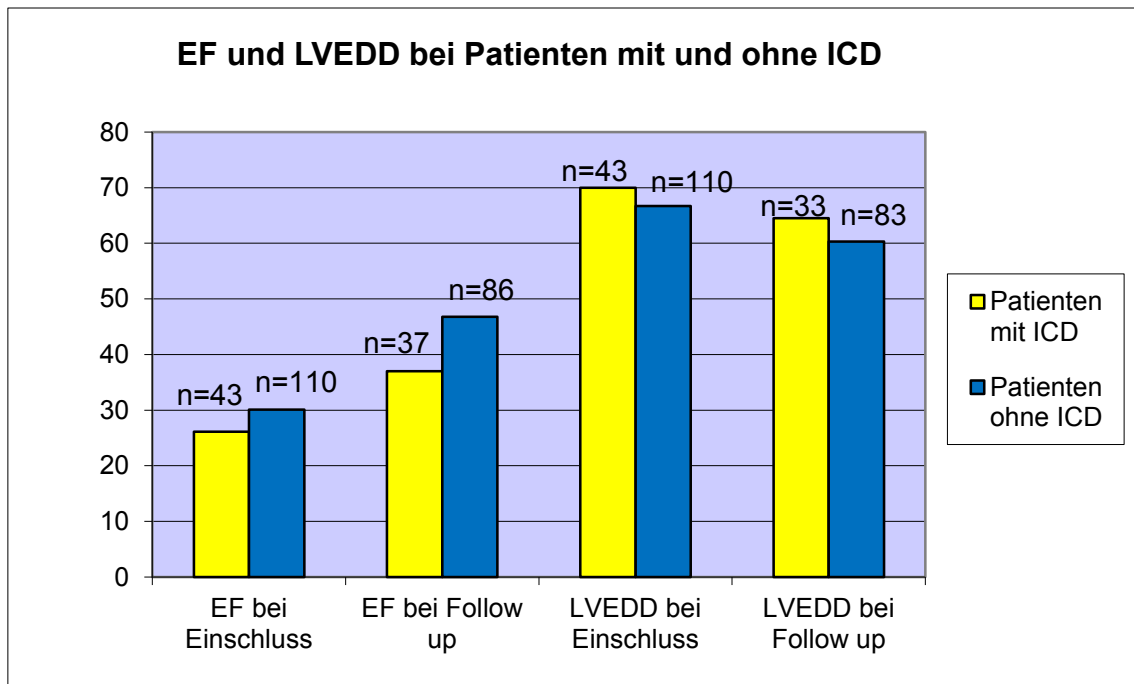


Abbildung 48: EF und LVEDD bei Patienten mit und ohne ICD

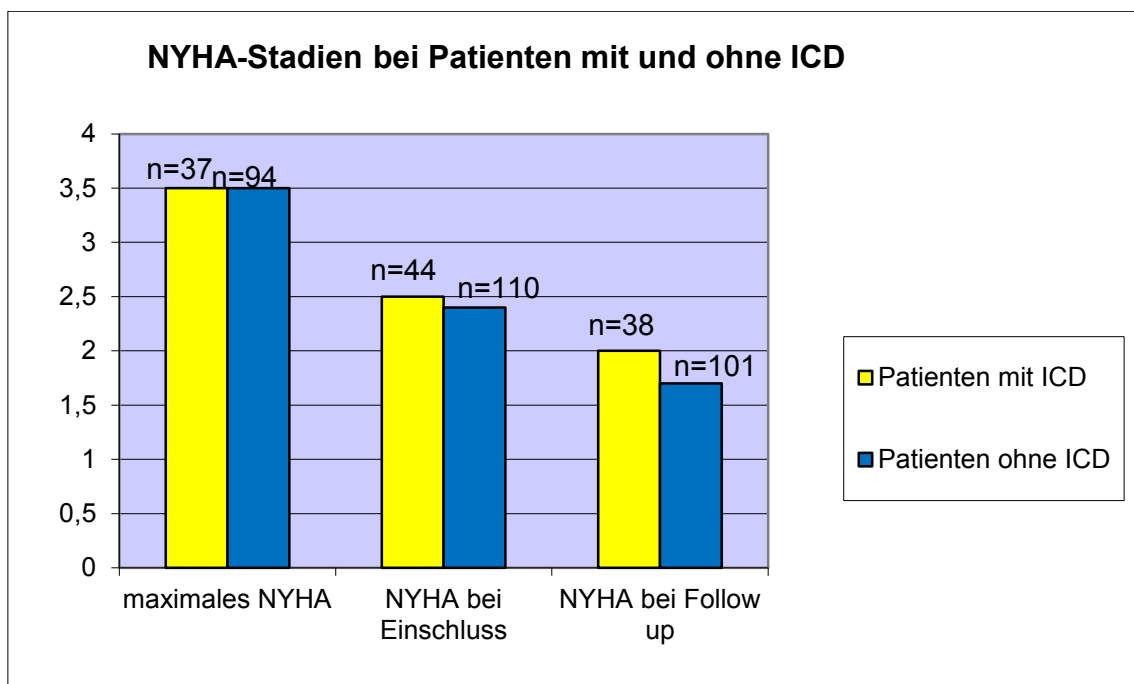


Abbildung 49: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne ICD

Vorhofflimmern und LSB bei Patienten mit und ohne ICD

Nur 4,6% der ICD-Patienten hatten ein Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt, während 15,9% der Patienten ohne ICD (n=107) ein Vorhofflimmern hatten ($p=0,063$). Signifikant mehr ICD-Patienten hatten zum

Einschluss- und zum Follow-up-Zeitpunkt einen Linksschenkelblock (38,6% und 41,2%, n bei Follow-up=34), während von den übrigen Patienten nur 17,3% zum Einschlusszeitpunkt und 19,3% zum Follow-up-Zeitpunkt (n=83) einen Linksschenkelblock vorliegen hatten ($p_{\text{Einschluss}}=0,006$, $p_{\text{Followup}}=0,020$).

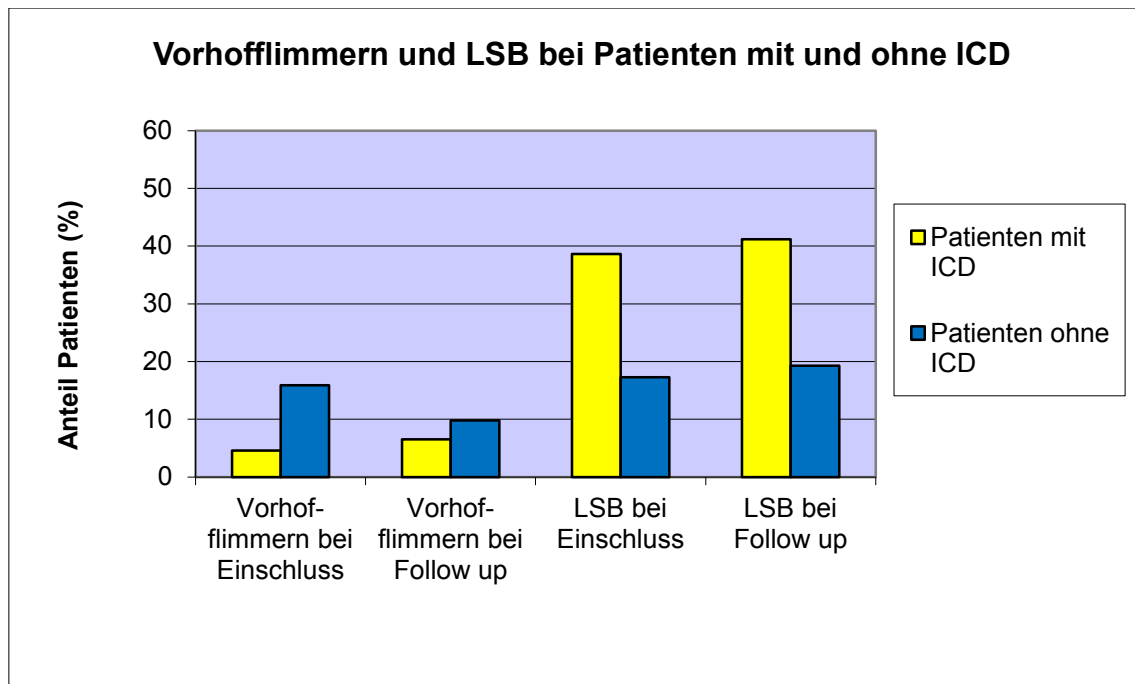


Abbildung 50: Vorhofflimmern und LSB bei Patienten mit und ohne ICD

Kardiale Dekompensationen, Mortalität und CPR bei Patienten mit und ohne ICD

Der Anteil an Patienten, die bis zum Follow-up-Zeitpunkt kardial dekompensierten, war unter den ICD-Patienten mit 14,7% (5 Patienten, n=34) signifikant höher als unter den Patienten ohne ICD, von denen nur 3,2% kardial dekompensierten (3 Patienten, $p=0,030$).

2 Patienten (4,7%, n=43) mit ICD waren während des Untersuchungszeitraumes verstorben oder hatten eine Herztransplantation gehabt. Von den Patienten ohne ICD verstarben 4 (3,8%) (n.s.). Bei 4 Patienten mit ICD (9,1%) musste vor oder während des Untersuchungszeitraumes eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden. Von den Patienten ohne ICD betraf dies deutlich weniger (2 Patienten, 1,8% $p=0,056$).

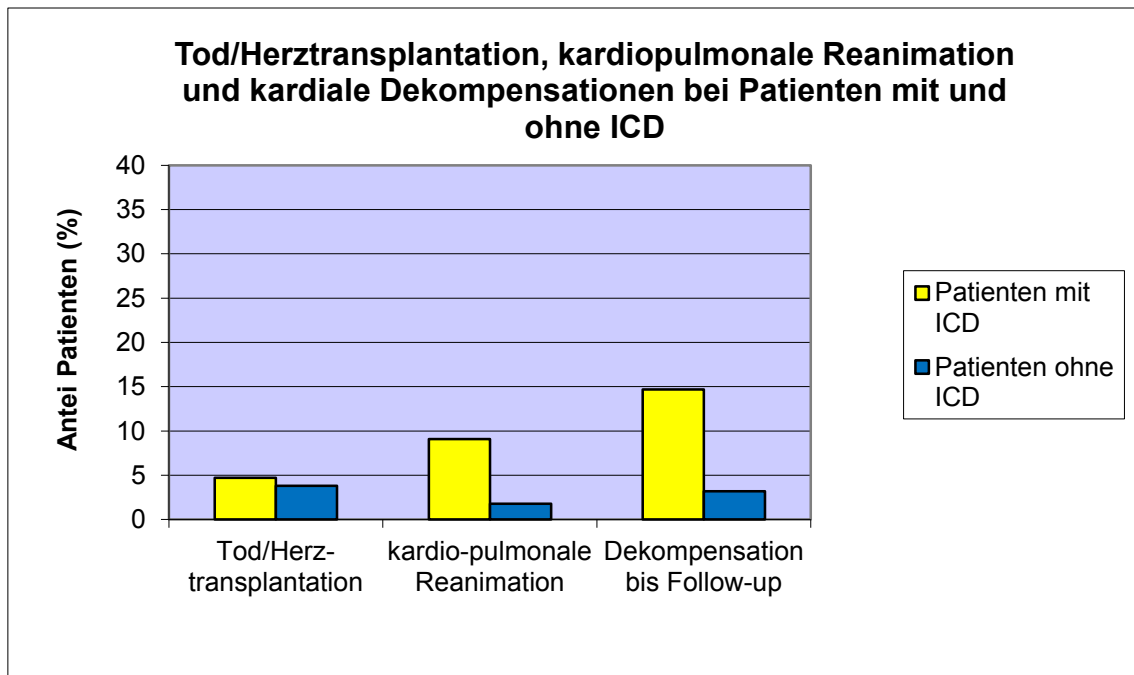


Abbildung 51: Tod/Herztransplantation, CPR und Dekompensationen bei Patienten mit und ohne ICD

Entzündliche und virale DCM bei Patienten mit und ohne ICD

Die ätiologische Verteilung war zwischen Patienten mit und ohne ICD gleich.

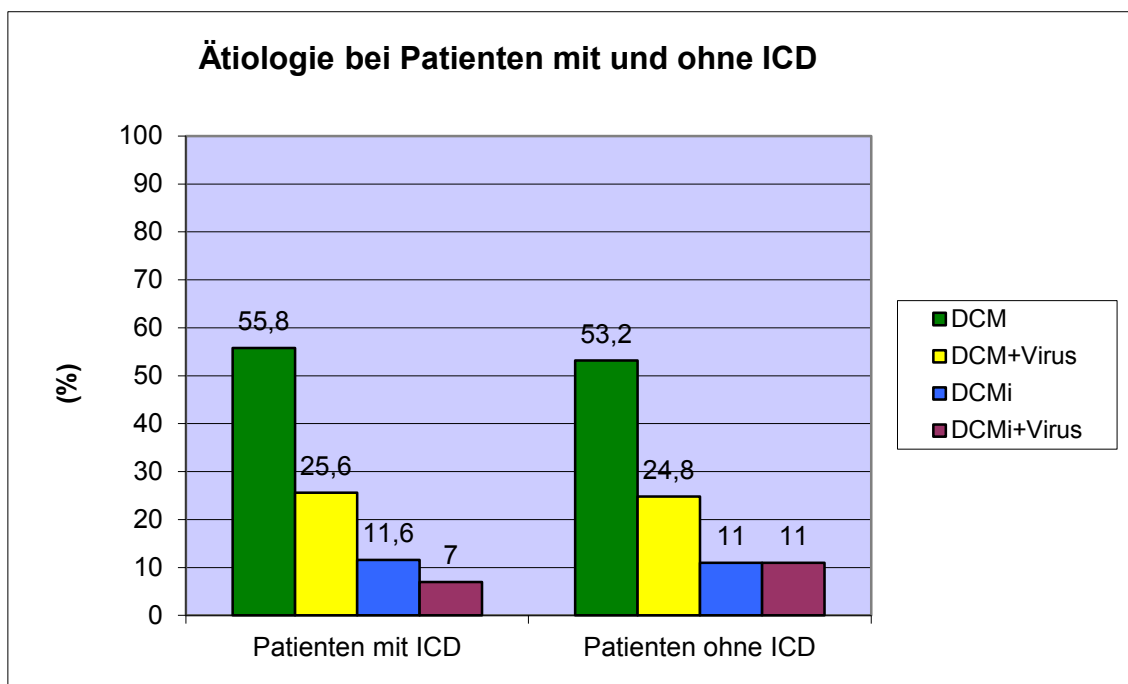


Abbildung 52: Ätiologie bei Patienten mit und ohne ICD

3.5.6.2. CRT-D-Patienten vs. Patienten mit reinem ICD

Erkrankungsalter, Männer- und Frauenanteil und Anteil an fDCM bei CRT-D-Patienten und Patienten mit reinem ICD

Zwischen den 27 Patienten mit reinem ICD und den 17 Patienten mit CRT-D bestanden keine signifikanten Unterschiede im Alter, der Geschlechterverteilung und dem Anteil an Patienten mit familiärer DCM.

EF, LVEDD und NYHA-Stadien bei Patienten mit CRT-D und reinem ICD

Es fiel eine signifikant schlechtere EF von $22,3\% \pm 7,3$ bei den Patienten mit CRT-D im Vergleich zu den übrigen ICD-Patienten mit $28,6\% \pm 8,5$ auf ($p=0,018$) sowie ein leicht, aber nicht signifikant schlechterer LVEDD von $71,4\text{mm} \pm 10,1$ (CRT-D-Patienten) im Vergleich zu $69,1\text{mm} \pm 8,1$ (ICD-Patienten). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten sich in beiden Gruppen die EF signifikant verbessert: Patienten mit CRT-D ($n=16$) $p<0,001$, Patienten mit reinem ICD ($n=21$) $p=0,035$. Der LVEDD verbesserte sich ebenfalls deutlich (Patienten mit CRT-D $n=13$, Patienten mit reinem ICD $n=20$). Die EF der CRT-D-Patienten betrug nun $38,4\% \pm 11,0$, die der Patienten ohne CRT $36,0\% \pm 14,3$. Der LVEDD der Patienten mit CRT betrug $64,8\text{mm} \pm 14,3$, der LVEDD der anderen Patienten war $64,3\text{mm} \pm 11,2$ groß. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen lagen nun nicht mehr vor.

Die CRT-D-Patienten konnten ihre EF im Mittel um 87,1% verbessern und ihren LVEDD um 7,5mm verringern, während die übrigen ICD-Patienten sich in ihrer EF nur um 34,7% verbesserten und ihren LVEDD um 4,4mm verringerten ($p\Delta EF=0,027$, $p\Delta LVEDD=0,403$).

Das NYHA-Stadium zum Einschlusszeitpunkt betrug 2,3 bei den CRT-D-Patienten und 2,6 bei den Patienten mit reinem ICD (n.s.). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten sich die Patienten mit CRT-D (bezogen auf $n=15$ Patienten) signifikant auf 1,8 verbessert ($p=0,028$) und die anderen ICD-Patienten (bezogen auf $n=23$ Patienten) auf 2,2 ($p=0,076$). Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen sind zum Follow-up-Zeitpunkt ebenfalls nicht signifikant.

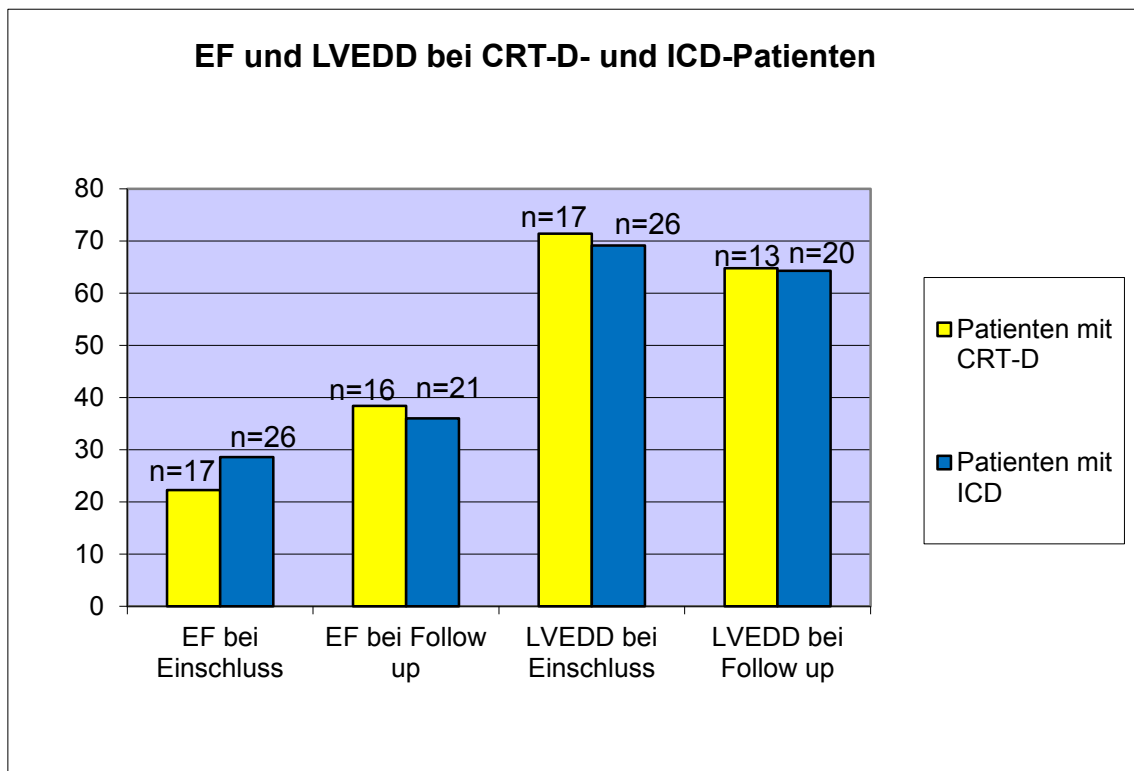


Abbildung 53: EF und LVEDD bei ICD- und CRT-D-Patienten

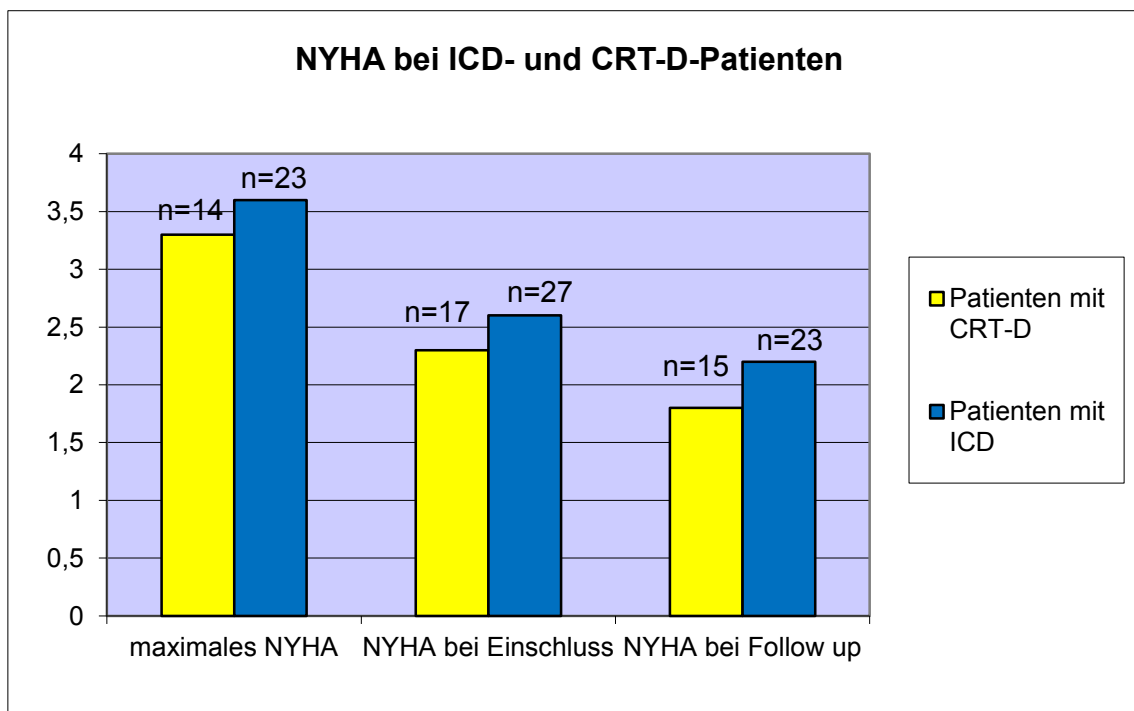


Abbildung 54: NYHA-Stadien bei ICD- und CRT-D-Patienten

Vorhofflimmern und LSB bei CRT-D-Patienten und Patienten mit reinem ICD

Zwei Patienten hatten beim Einschlusszeitpunkt bereits einen CRT-D und elektrokardiographisch einen Linksschenkelblock vorliegen. Von den übrigen 15 Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes ein CRT-D System erhalten haben, hatten 13 bereits zum Einschlusszeitpunkt einen LSB. Insgesamt hatten daher 88,3% der (späteren) CRT-D-Patienten einen Linksschenkelblock, während nur 7,4% der übrigen ICD-Patienten einen Linksschenkelblock hatten ($p<0,001$). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten von den CRT-D-Patienten, von denen elektrokardiographische Daten vorliegen, 92,9% einen Linksschenkelblock ($n=14$) und nur 5,0% der übrigen ICD-Patienten ($n=17$). Auch dieser Unterschied ist signifikant ($p<0,001$). Im Vorliegen von Vorhofflimmern lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

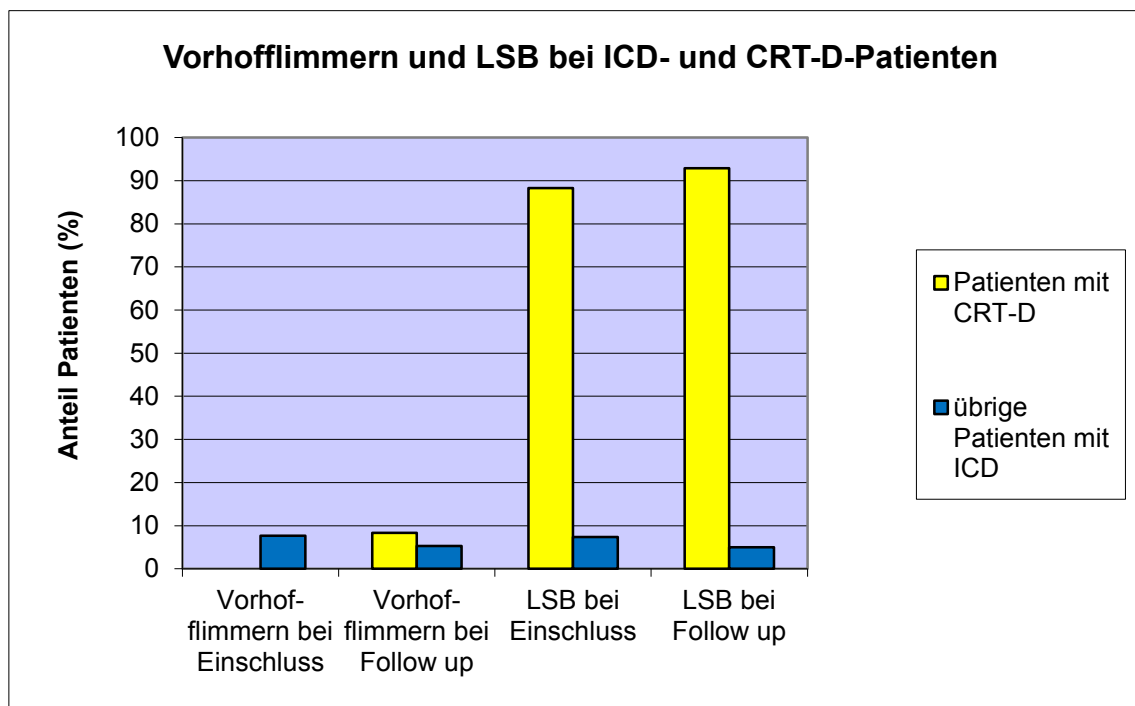


Abbildung 55: Vorhofflimmern und LSB bei ICD- und CRT-D-Patienten

Kardiale Dekompensationen, Mortalität, CPR und adäquate anti-tachykardie Therapien bei CRT-D-Patienten und Patienten mit reinem ICD

Der Anteil an kardial dekompensierten Patienten war ebenfalls gleich (16,7% der CRT-D-Patienten, $n=12$, 13,6% der übrigen ICD-Patienten, $n=22$). Es verstarb ein Patient mit CRT-D, einer der übrigen ICD-Patienten hatte eine Herztransplantation. Damit ist die Mortalitätsrate nicht signifikant

unterschiedlich. Eine kardiopulmonale Reanimation war bei einem CRT-D-Patienten und bei drei ICD-Patienten durchgeführt worden (n.s.). Antitachykardie Therapieereignisse (Schockabgaben, antitachykardes pacing bei anhaltender ventrikulärer Tachykardie) traten bei einem CRT-D-Patienten (5,9%) und bei drei Patienten mit reinem ICD (12,0%) auf (n.s.).

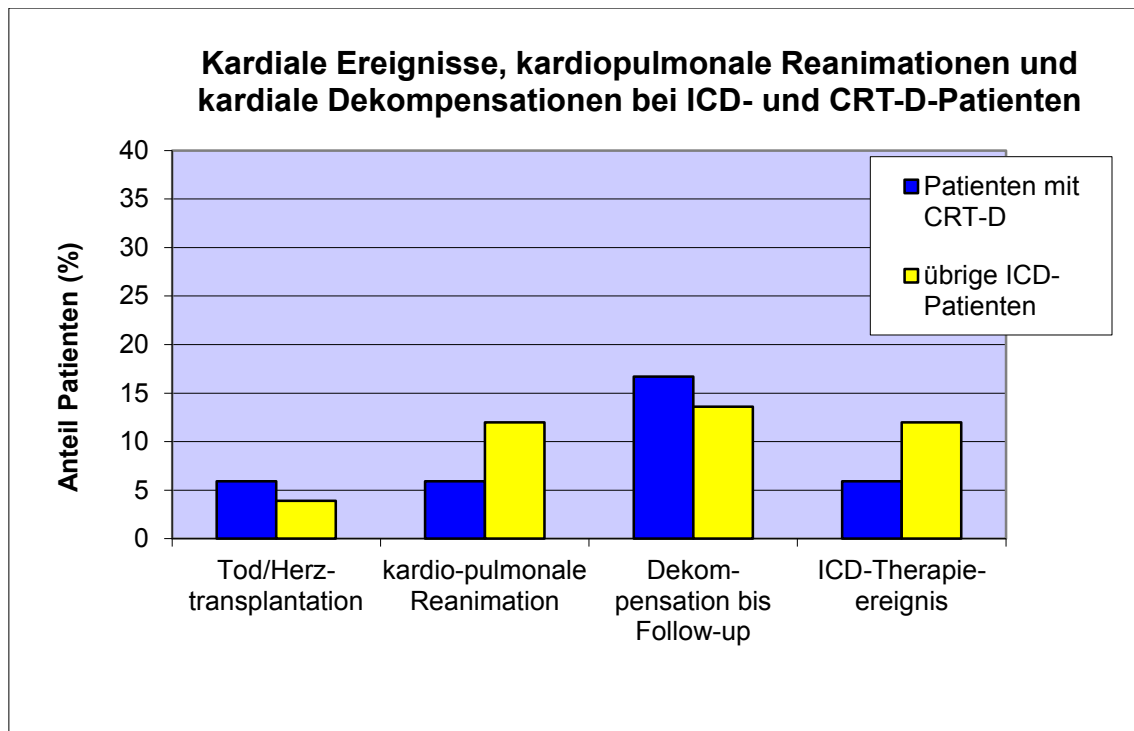


Abbildung 56: kardiale Ereignisse, kardiopulmonale Reanimationen und kardiale Dekompensationen bei ICD- und CRT-D-Patienten

3.5.6.3. ICD-Patienten mit adäquaten antitachykarden Therapieereignissen vs. ICD-Patienten ohne Ereignisse

Erkrankungsalter, Männer- und Frauenanteil und Anteil an fDCM, viraler und entzündlicher DCM bei ICD-Patienten mit und ohne Therapieereignissen

Zwischen den 4 ICD-Patienten mit Therapieereignis und den übrigen 40 ICD-Patienten lagen keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung, dem Erkrankungsalter, dem Anteil an familiärer DCM und in der Ätiologie auf.

EF, LVEDD und NYHA-Stadien bei ICD-Patienten mit und ohne Therapieereignissen

Ebenfalls lagen zum Untersuchungsbeginn keine signifikanten Unterschiede in der EF, dem LVEDD und dem NYHA-Stadium vor, wenn die Patienten mit

Therapieereignissen auch einen deutlich vergrößerten LVEDD von $74,5\text{mm} \pm 6,3$ im Vergleich zu den übrigen ICD-Patienten mit $69,5\text{mm} \pm 9,0$ hatten ($p=0,302$). Zum Follow-up-Zeitpunkt war es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Verbesserung der mittleren EF, des mittleren LVEDD und des NYHA-Stadiums gekommen, aber nur in der Gruppe der ICD-Patienten ohne Therapieereignis waren die Verbesserungen signifikant. Bei den Patienten ohne Therapieereignisse bezog sich die Berechnung der Verbesserung für die EF auf $n=33$ Patienten, für den LVEDD auf $n=29$ und für das NYHA-Stadium auf $n=34$ Patienten. Bei den Patienten mit Therapieereignissen lagen zu beiden Zeitpunkten bei allen vier Patienten die zu untersuchenden Parameter vor: Verbesserung NYHA: $p=0,023$, Verbesserung EF: $p<0,001$, Verbesserung LVEDD $p=0,016$. Beim Follow-up-Zeitpunkt lagen weiterhin keine signifikanten Unterschiede zwischen dem NYHA-Stadium, der EF und dem LVEDD der beiden Gruppen vor.

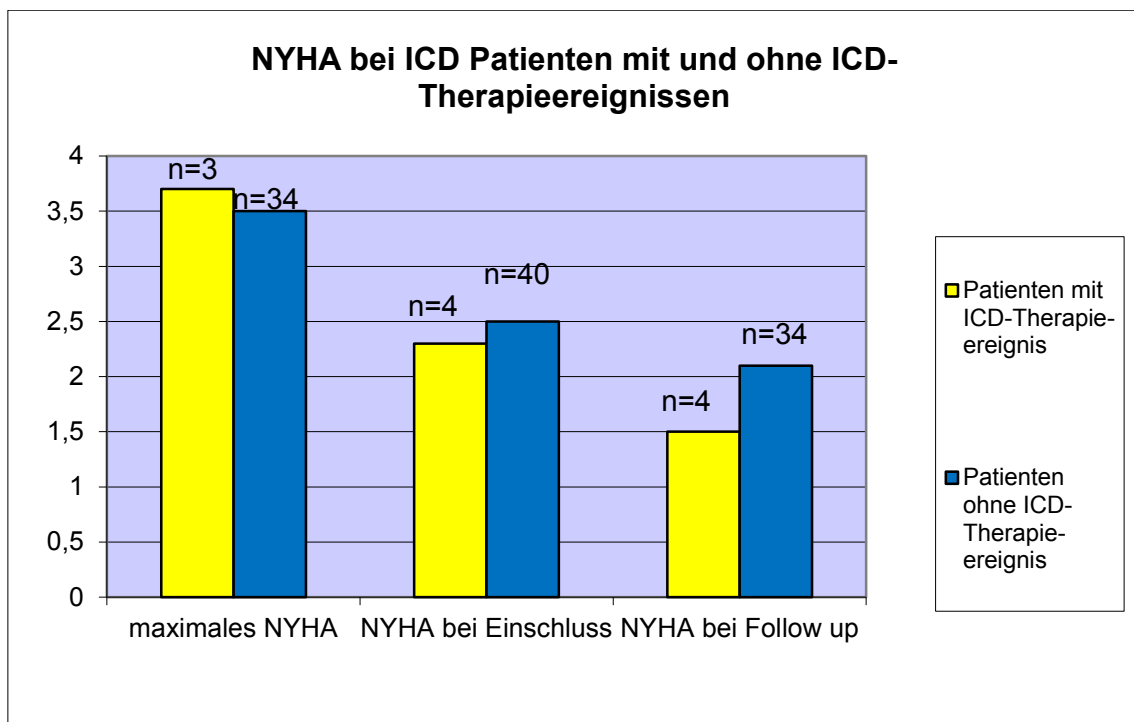


Abbildung 57: NYHA Stadien bei ICD-Patienten mit und ohne Therapieereignis

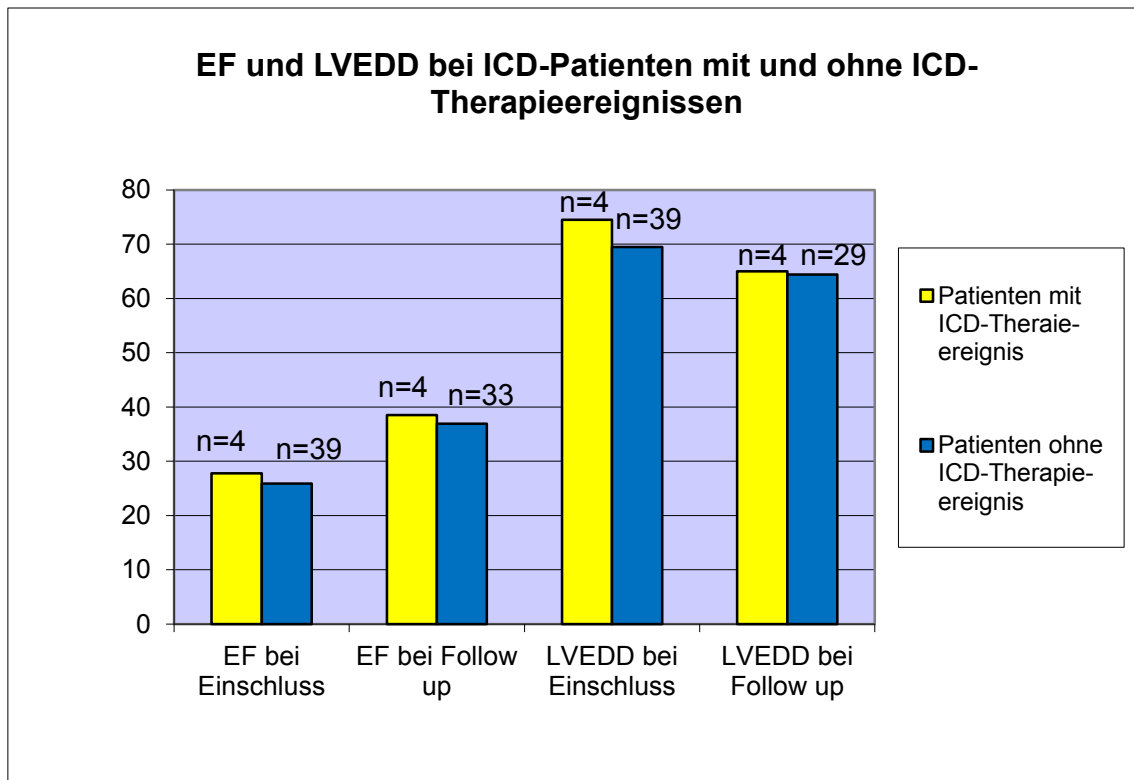


Abbildung 58: EF und LVEDD bei ICD-Patienten mit und ohne Therapieereignis

Vorhofflimmern und LSB bei ICD-Patienten mit und ohne Therapieereignissen

Vorhofflimmern lag bei keinem der Patienten mit Therapieereignissen vor. Von den übrigen ICD-Patienten hatten 5,0% zum Einschlusszeitpunkt (n=40) und 7,1% zum Follow-up-Zeitpunkt (n=28) ein Vorhofflimmern (n.s.). Zum Einschlusszeitpunkt hatte noch keiner der Patienten mit Therapieereignis, aber 17 der übrigen ICD-Patienten (42,5%) einen Linksschenkelblock (p=0,147). Bis zum Follow-up-Zeitpunkt hatte einer der Patienten mit Therapieereignis einen Linksschenkelblock entwickelt (25%), von den Patienten ohne Therapieereignis, von denen elektrokardiographische Daten vorliegen (n=30), hatten 13 (43,3%) einen Linksschenkelblock (p=0,627).

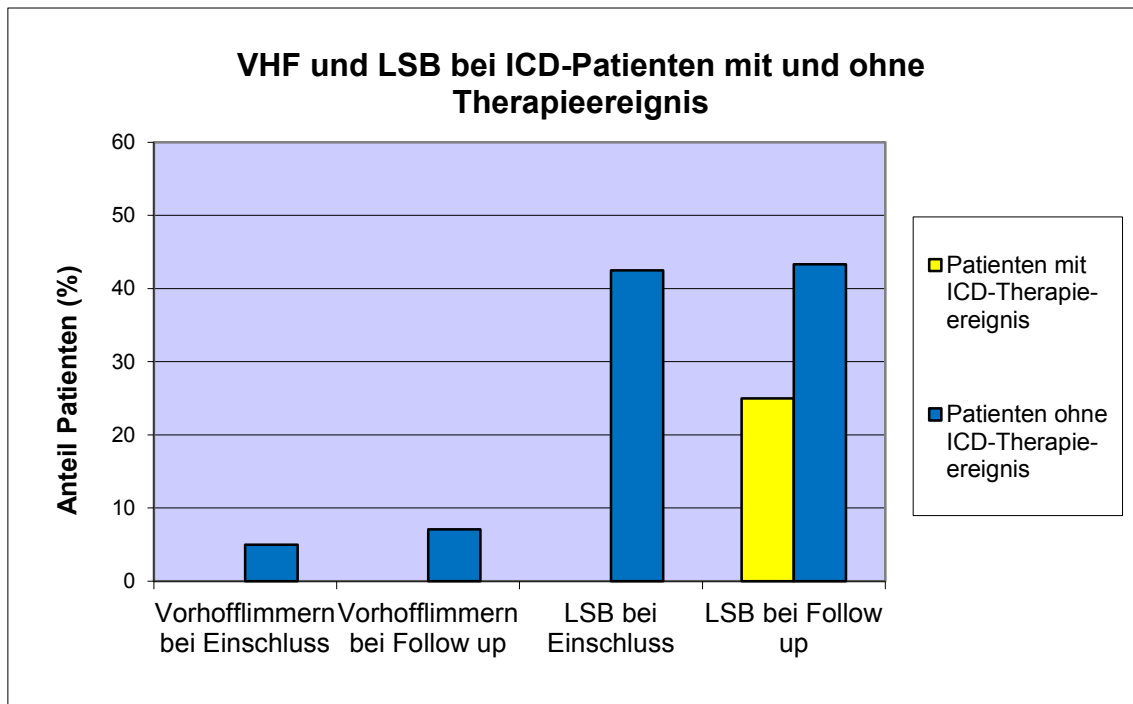


Abbildung 59: Vorhofflimmern und LSB bei ICD-Patienten mit und ohne Therapieereignis

Kardiale Dekompensationen, Mortalität, CPR und Anteil an CRT-Ds bei ICD-Patienten mit und ohne Therapieereignissen

Kardiale Dekompensationen traten bei keinem der Patienten mit, wohl aber bei 5 (16,7%, n=30) der Patienten ohne Therapieereignissen auf ($p=0,606$). Von den ICD-Patienten ohne Therapieereignis waren während des Untersuchungszeitraumes 2 Patienten (5,1%, n=39) verstorben oder herztransplantiert worden. Von den 4 Patienten mit Ereignis überlebten alle ($p=1,000$). Eine kardiopulmonale Reanimation war bei 3 der 40 ICD-Patienten ohne Therapieereignis durchgeführt worden. Aus der Gruppe der Patienten mit Therapieereignissen war ein Patient reanimationspflichtig gewesen. Der Anteil reanimierter Patienten betrug daher 7,5% bei den Patienten ohne und 25% bei den Patienten mit Therapieereignissen ($p=0,327$). Alle Reanimationen waren vor Einschluss in unsere Untersuchung aufgetreten und hatten zum Teil zur Diagnostizierung der DCM sowie zur anschließenden sekundärpräventiven Implantation eines ICDs geführt. Der Anteil an Patienten mit einem CRT-D war unter den Patienten ohne Therapieereignis mit 43,2% (16 Patienten) deutlich, aber nicht signifikant höher als in der anderen Gruppe (1 Patient, 25%).

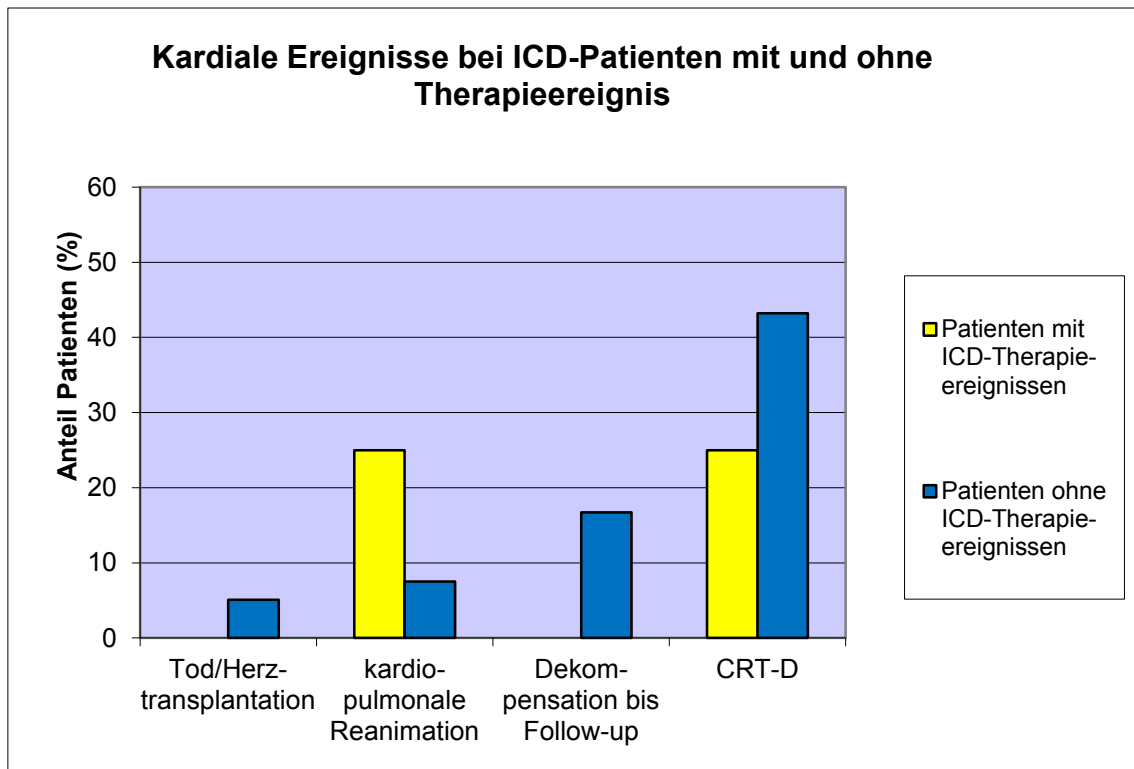


Abbildung 60: kardiale Ereignisse bei ICD-Patienten mit und ohne Therapieereignis

3.5.6.4. Patienten mit CRT vs. Patienten ohne CRT

Altersverteilung, Männer- und Frauenanteil und Anteil an fDCM bei Patienten mit und ohne CRT

Zwischen den 21 Patienten mit CRT (17 Patienten CRT-D, 4 Patienten reiner CRT) und den 133 Patienten ohne CRT bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung, dem Anteil an familiärer DCM und dem mittleren Erkrankungsalter, wenn auch die Patienten mit CRT mit im Mittel 48,7 Jahren deutlich älter waren als die übrigen Patienten mit 44,8 Jahren ($p=0,132$).

EF, LVEDD und NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne CRT

Zum Einschlusszeitpunkt hatten Patienten mit CRT eine signifikant schlechtere EF mit im Mittel $23,2\% \pm 7,6$ als Patienten ohne CRT (EF: $29,9\% \pm 8,4$, $p=0,001$) und einen signifikant schlechteren LVEDD von im Mittel $71,1\text{mm} \pm 9,4$ als Patienten ohne CRT (LVEDD: $67,1 \pm 7,3$, $p=0,026$). In beiden Gruppen waren zum Follow-up-Zeitpunkt eine signifikante Verbesserung der EF (bezogen auf $n=19$ Patienten mit CRT und $n=104$ Patienten ohne CRT) und des LVEDD ($n=16$ Patienten mit CRT und $n=100$ Patienten ohne CRT) aufgetreten. Der

LVEDD unterschied sich nun zwischen den beiden Gruppen nicht mehr (LVEDD mit CRT: 63,9mm \pm 13,1, LVEDD ohne CRT: 61,1mm \pm 8,4, p=0,424). Die EF der Patienten ohne CRT war weiterhin deutlich besser als die EF der Patienten mit CRT (EF mit CRT: 39,8% \pm 11,2, EF ohne CRT: 44,6% \pm 13,4 p=0,153). Die Unterschiede im mittleren NYHA-Stadium waren weder zum Einschlusszeitpunkt noch zum Follow-up-Zeitpunkt signifikant. Eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums während des Untersuchungszeitraumes fand in beiden Gruppen (mit CRT n=19, ohne CRT n=120) statt.

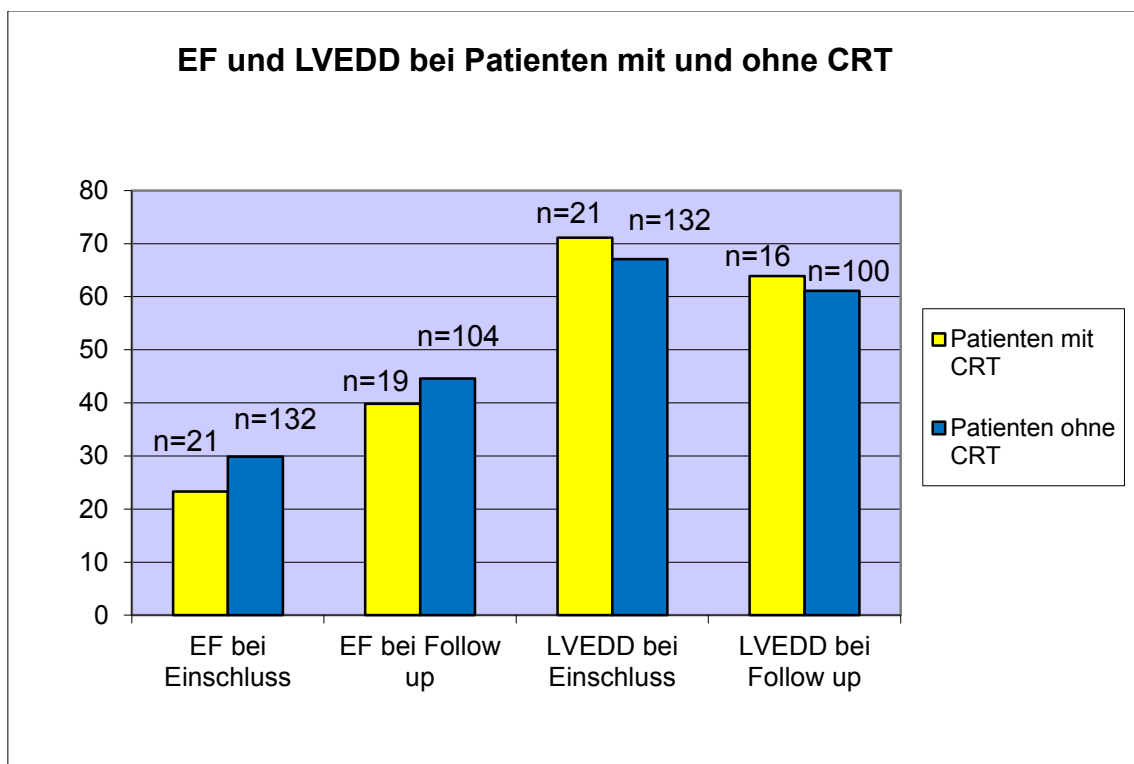


Abbildung 61: EF und LVEDD bei Patienten mit und ohne CRT

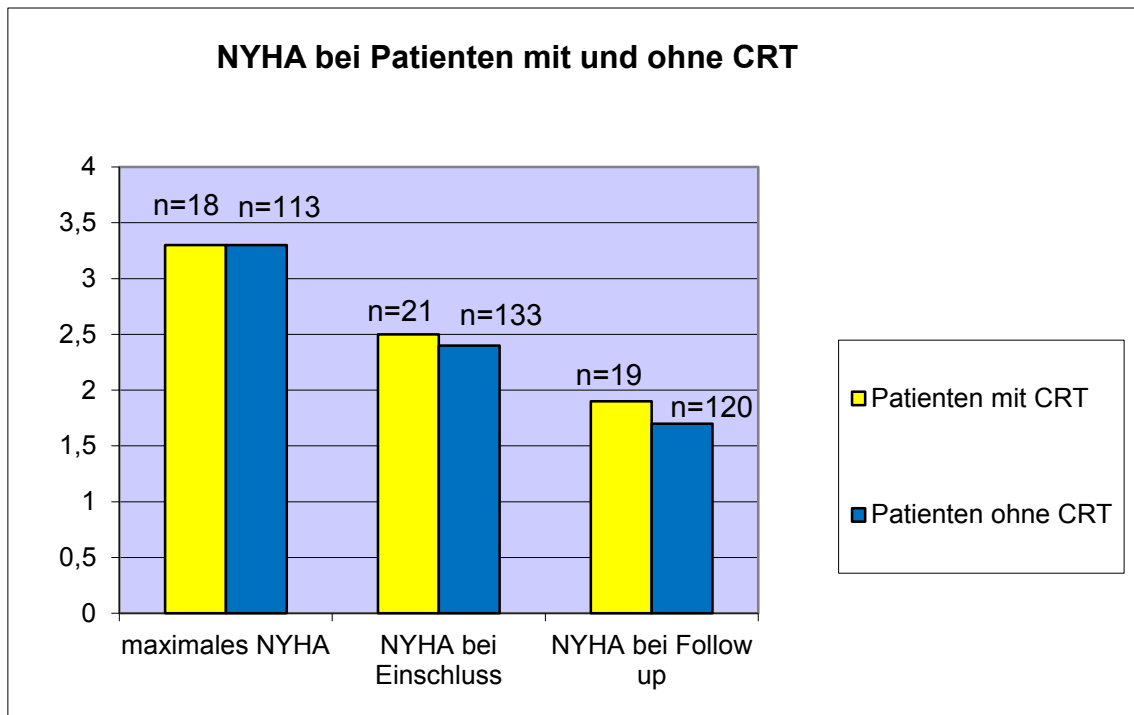


Abbildung 62: NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne CRT

Vorhofflimmern und LSB bei Patienten mit und ohne CRT

Die Unterschiede im Vorliegen von Vorhofflimmern waren zu keinem Zeitpunkt signifikant. Von den 21 CRT-Patienten hatten vier den CRT zum Einschlusszeitpunkt bereits gehabt. Hiervon hatten drei einen Linksschenkelblock, der vierte Patient hatte (bereits wieder?) einen schmalen QRS-Komplex vorliegen. Von den übrigen, die während des Untersuchungszeitraumes einen CRT erhalten würden, hatten weitere 14 bereits zum Einschlusszeitpunkt einen LSB. Nur zwei Patienten hatten keinen LSB, wobei einer dieser beiden einen Rechtsschenkelblock und linksanterioren Hemiblock hatte, was zusammen mit der schlechten Pumpfunktion und schlechten klinischen Belastbarkeit zur CRT-D-Entscheidung geführt hatte. Damit betrug der Anteil an Patienten mit LSB unter den CRT-Patienten 81,0%, während nur 19 (14,3%) der 133 Patienten ohne CRT einen LSB hatten ($p < 0,001$). Zum Follow-up-Zeitpunkt betrug der Anteil an Patienten mit LSB unter den CRT-Patienten mit elektrokardiographischen Befunden ($n=17$) 88,2%, während nur 15,0% der übrigen Patienten ($n=100$) einen Linksschenkelblock hatten ($p < 0,001$).

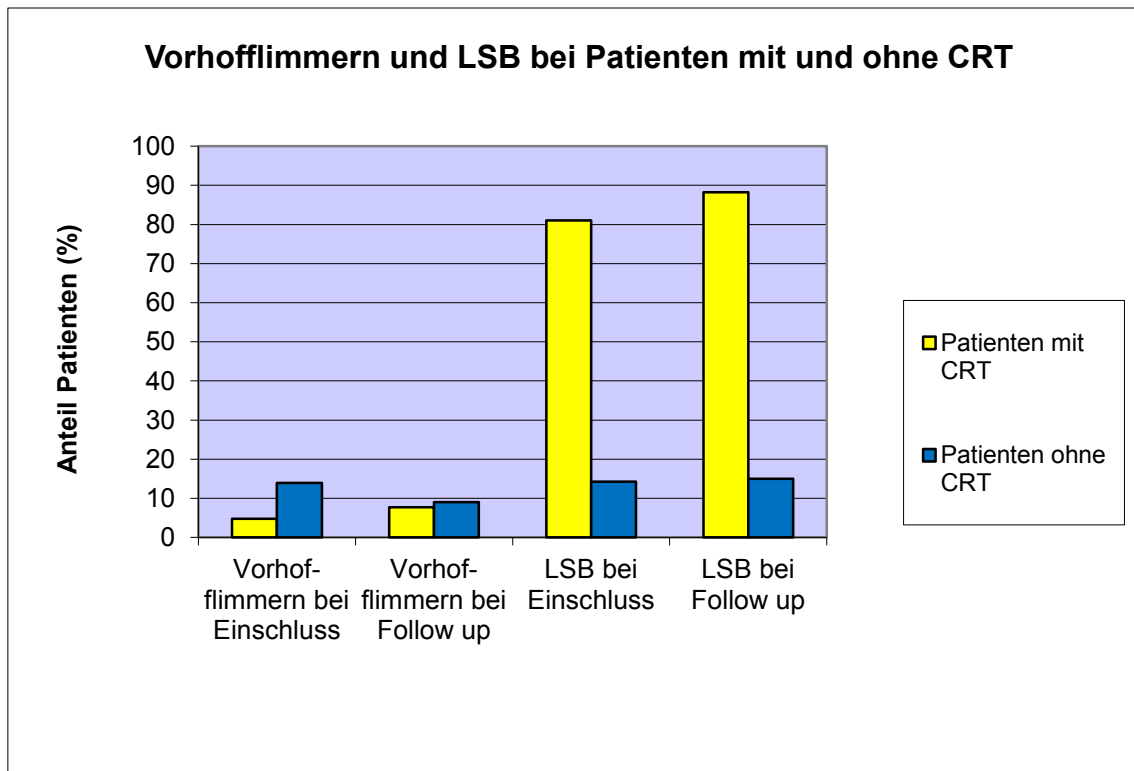


Abbildung 63: Vorhofflimmern und LSB bei Patienten mit und ohne CRT

Kardiale Dekompensationen, Mortalität und CPR bei Patienten mit und ohne CRT

Eine kardiale Dekompensation im Untersuchungszeitraum hatten drei CRT-Patienten (20,0% n=15), während nur 5 (4,4%) der Patienten ohne CRT (n=114) kardial dekompenzierten. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,050$).

Es verstarb ein Patient mit CRT (4,8%), aus der Gruppe der Patienten ohne CRT verstarben 5 Patienten (3,9%) oder hatten eine Herztransplantation (n.s.). Der Anteil an Patienten, die vor oder während des Untersuchungszeitraumes eine kardiale Reanimation hatten, betrug ebenfalls 4,8% unter der CRT- und 3,8% unter den übrigen Patienten (n.s.)

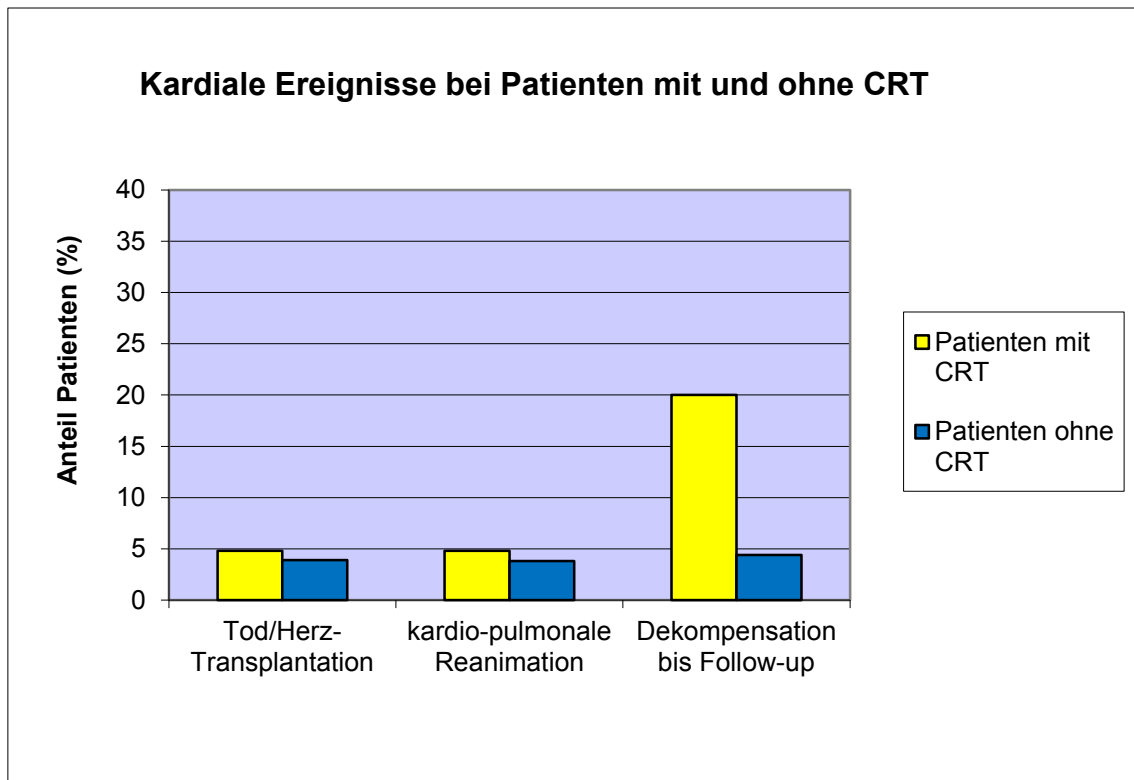


Abbildung 64: kardiale Ereignisse bei Patienten mit und ohne CRT

Virale und inflammatorische DCM bei Patienten mit und ohne CRT

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der ätiologischen Verteilung.

3.5.7. Patienten mit kardialen Ereignissen

3.5.7.1. Patienten mit lebensbedrohenden arrhythmischen Ereignissen vs. Patienten ohne Arrhythmieereignisse

Bei 6 Patienten sind lebensbedrohende arrhythmische Ereignisse aufgetreten. Dies war eine Patientin mit dokumentiertem Kammerflimmern, ein Patient mit einem plötzlichen Herztod mit frustraner Reanimation und 4 Patienten mit adäquaten Therapieeinsätzen bei implantierten ICDs. Im Folgenden werden diese Patienten mit den übrigen 148 Patienten verglichen.

Erkrankungsalter, Geschlechterverteilung und Anteil an Patienten mit fDCM bei Patienten mit und ohne Arrhythmieereignissen

Das Erkrankungsalter, die Geschlechterverteilung und der Anteil an Patienten mit fDCM unterschieden sich nicht signifikant.

EF, LVEDD und NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne Arrhythmieereignissen

Zu Untersuchungsbeginn waren die mittlere EF und der mittlere LVEDD bei Patienten mit späteren arrhythmischen Ereignissen bereits deutlich, aber nicht signifikant schlechter als bei Patienten ohne Ereignisse (EF: 26,7 vs. 29,1, $p=0,504$; LVEDD 70,8 vs. 67,5mm, $p=0,209$). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten sich die Patienten ohne arrhythmische Ereignisse signifikant in der EF ($n=119$) und im LVEDD ($n=112$) verbessert, während sich die 4 überlebenden Patienten mit arrhythmischen Ereignissen nicht signifikant verbessert hatten. Die EF der Patienten mit Ereignissen betrug 38,5%, die der anderen Patienten 44,0% ($p=0,414$). Auch der LVEDD der ersten Gruppe betrug noch 65,0mm, während die Patienten ohne Ereignisse nun einen LVEDD von im Mittel 61,4mm hatten ($p=0,509$). In der klinischen Belastbarkeit hatten die Patienten mit späteren arrhythmischen Ereignissen zu beiden Zeitpunkten weniger Einschränkungen als die anderen Patienten (NYHA-Stadium bei Einschluss: 2,1 vs. 2,4, $p=0,402$; NYHA-Stadium bei Follow-up: 1,5 vs. 1,8, $p=0,533$).

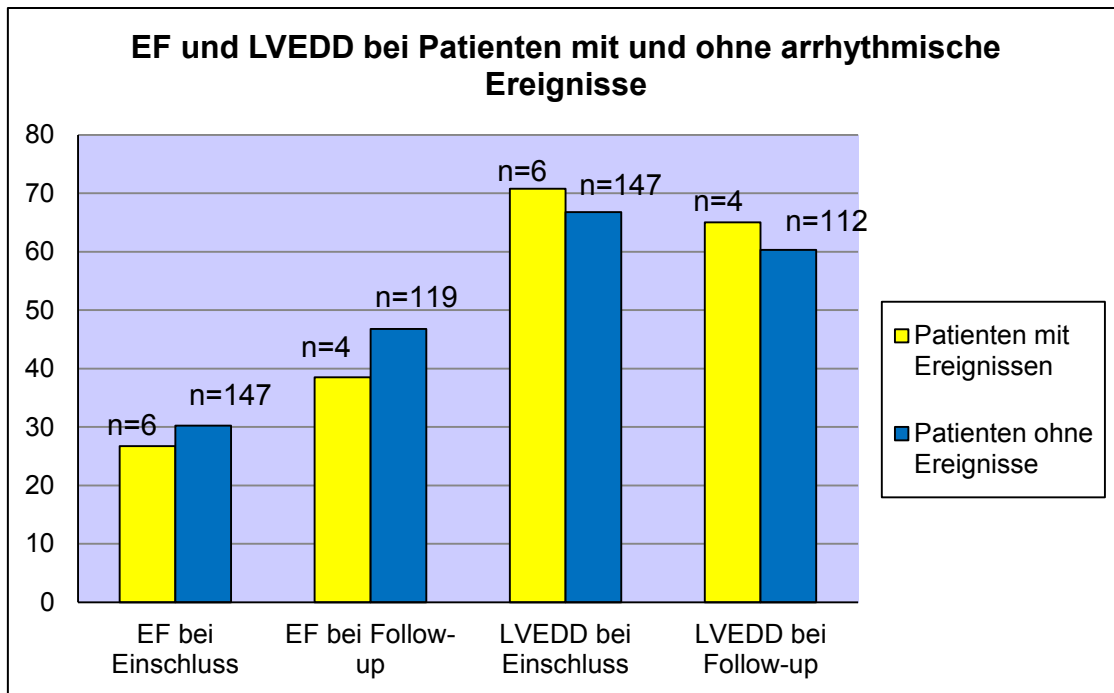


Abbildung 65: EF und LVEDD bei Patienten mit und ohne arrhythmische Ereignisse

Vorhofflimmern, LSB und kardiale Dekompensationen und ICD-Anteil bei Patienten mit und ohne Arrhythmieereignissen

Es lagen keine signifikanten Unterschiede im Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern vor. Zum Einschlusszeitpunkt hatte noch kein Patient mit späteren Ereignissen einen LSB, wohl aber 36 Patienten (24,3%) aus der anderen Gruppe (n.s.). Da einer der vier überlebenden Patienten aus der ersten Gruppe einen LSB entwickelt hatte (25%) war der Anteil an Patienten mit LSB zum Follow-up-Zeitpunkt gleich (ohne Ereignisse: 25,7%, n=113). Auch lagen keine signifikanten Unterschiede im Anteil an Patienten mit kardialen Dekompensationen vor. Da alle vier Patienten mit adäquater ICD-Therapie zu der Gruppe der 6 Patienten mit arrhythmischen Ereignissen gehörten, war unter diesen der Anteil an Patienten mit ICD mit 66,7% verständlicherweise deutlich höher als unter den 148 Patienten ohne arrhythmischen Ereignissen (ICD-Anteil 30,0%, $p=0,063$).

Inflammatorische und virale DCM bei Patienten mit und ohne Arrhythmieereignissen

Es lagen keine signifikanten Unterschiede im Anteil an Patienten mit inflammatorischer DCM oder Virusbelastung vor.

3.5.7.2. Patienten mit potentiell lebensbeendenden Ereignissen und Tod („kardiale Ereignisse“) vs. Patienten ohne kardiale Ereignisse

Im Untersuchungszeitraum sind bei 10 Patienten lebensbeendende oder potentiell lebensbeendende Ereignisse eingetreten, die im Folgenden als „kardiale Ereignisse“ zusammengefasst werden. Dies sind Todesfälle (5 Patienten), Herztransplantation (1 Patient) und adäquate antitachykarde Therapien bei ICD-Patienten (4 Patienten).

Erkrankungsalter, Männer- und Frauenanteil, Anteil an fDCM bei Patienten mit und ohne kardiale Ereignissen (Tod, Herztransplantation, ICD-Ereignis)

Zwischen den 10 Patienten mit kardialen Ereignissen (Herztransplantation, Tod, ICD-Ereignis) und den Patienten ohne kardiale Ereignisse bestanden keine signifikanten Unterschiede im mittleren Erkrankungsalter, im Anteil an Patienten mit familiärer DCM und in der Geschlechterverteilung.

Retrospektiv: EF, LVEDD und NYHA-Stadien bei Patienten mit und ohne kardiale Ereignissen

Die mittlere EF, der LVEDD und das mittlere NYHA-Stadium waren bei den Patienten mit späteren kardialen Ereignissen bereits zum Einschlusszeitpunkt deutlich schlechter als bei den übrigen Patienten (EF: 26,9 (n=10) vs. 29,1% (n=143), LVEDD: 70,2 (n=10) vs. 67,5mm (n=143), NYHA-Stadium: 2,6 (n=10) vs. 2,4 (n=143), nicht signifikant). Zum Follow-up-Zeitpunkt lagen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede vor (EF: 38,5 (n=4) vs. 44,0% (n=119), LVEDD: 65,0 (n=4) vs. 61,4mm (n=112), NYHA-Stadium: 1,5 (n=4) vs. 1,8 (n=134)). Diese Befunde beziehen sich in der Gruppe mit Ereignissen natürlich nur auf die 4 überlebenden und nicht-transplantierten Patienten. Die Verbesserung der kardialen Parameter ist nur in der Patientengruppe ohne Ereignisse (bezogen auf n=119 Patienten für EF und n=112 Patienten für LVEDD) signifikant.

Vorhofflimmern, LSB und ICD-Implantationen bei Patienten mit und ohne kardiale Ereignissen

Keine Unterschiede bestanden im Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern (10% der Patienten mit Ereignissen, 12% der Patienten ohne Ereignisse) und im Vorliegen eines Linksschenkelblockes. Diesen hatten 10% der Patienten mit Ereignissen und 24,3% der übrigen Patienten (n.s.). Der Anteil an Patienten mit einem implantierten ICD betrug in der Gruppe mit Ereignissen 60% und war signifikant höher als unter den übrigen Patienten mit 26,4% ($p=0,038$).

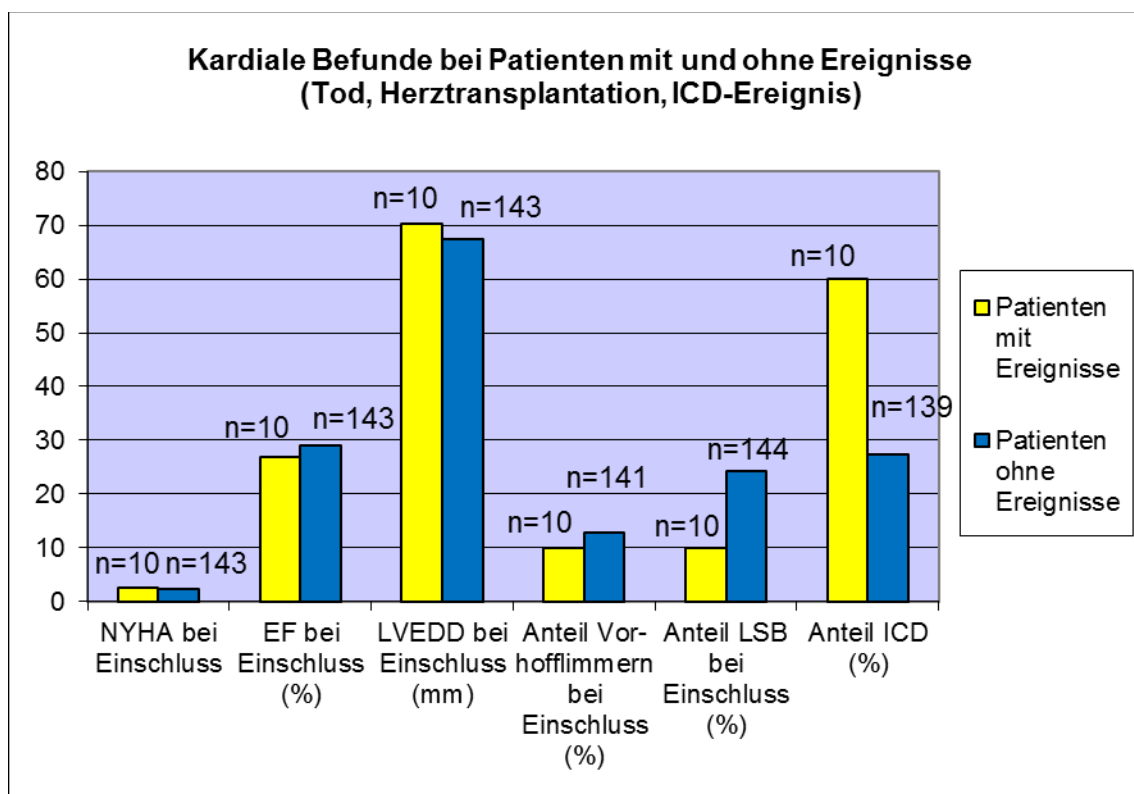


Abbildung 66: kardiale Befunde bei Patienten mit und ohne Ereignisse (Tod, Herztransplantation, ICD-Ereignis)

Kardiale Dekompensationen bei Patienten mit und ohne kardiale Ereignisse

Im Anteil an kardial dekompenzierten Patienten bestanden vor Untersuchungsbeginn keine Unterschiede. Während des Untersuchungszeitraumes dekompenzierte ein Patient mit Ereignissen (dieser verstarb im Rahmen einer prolongierten Dekompensation). Dies entspricht 20% der Patienten mit Befunden. In der anderen Gruppe waren 7 Patienten (5,6%, $n=124$) dekompenziert ($p=0,278$).

Inflammatorische und virale DCM bei Patienten mit und ohne kardiale Ereignissen

Die ätiologische Verteilung war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Es fiel jedoch auf, dass der Anteil an Patienten mit DCM und Viruslast in der Gruppe der Patienten mit Ereignissen mit 40,0% fast doppelt so hoch war, wie unter den Patienten ohne Ereignisse mit 24,9% ($p=0,453$). Damit hatten 11,1% der virusbelasteten DCM-Patienten ein kardiales Ereignis, während in den übrigen ätiologischen Gruppen die Ereignisrate zwischen 5,3% und 6,7% lag.

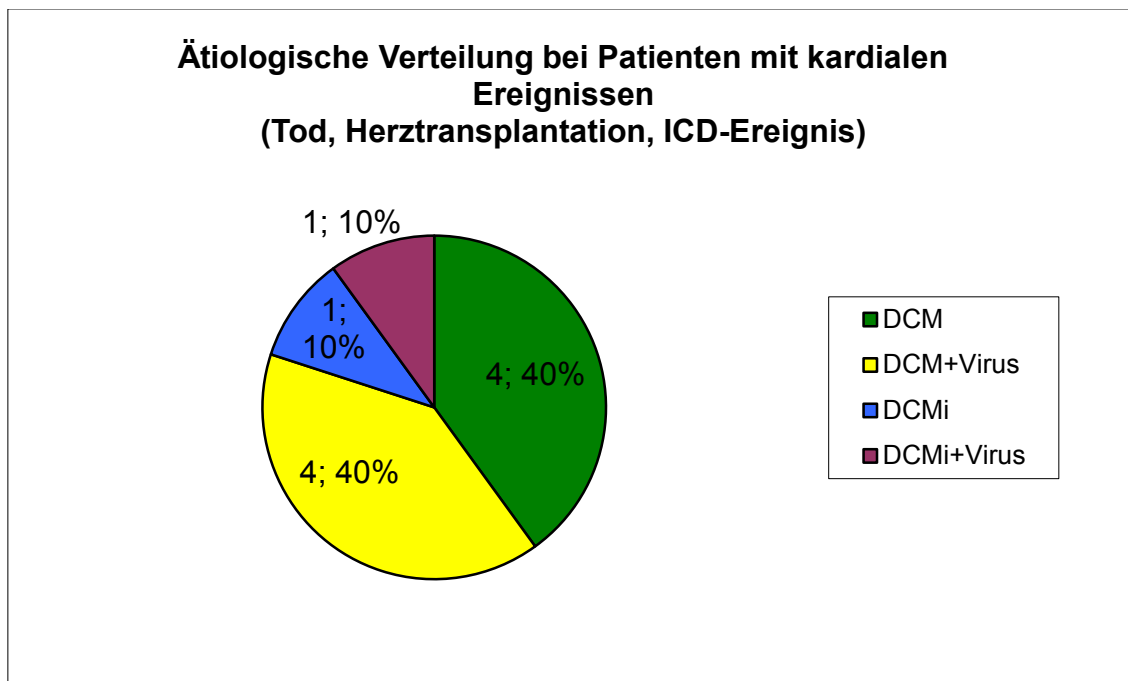


Abbildung 67: Ätiologische Verteilung bei Patienten mit kardialen Ereignissen (Tod, Herztransplantation, ICD-Ereignis)

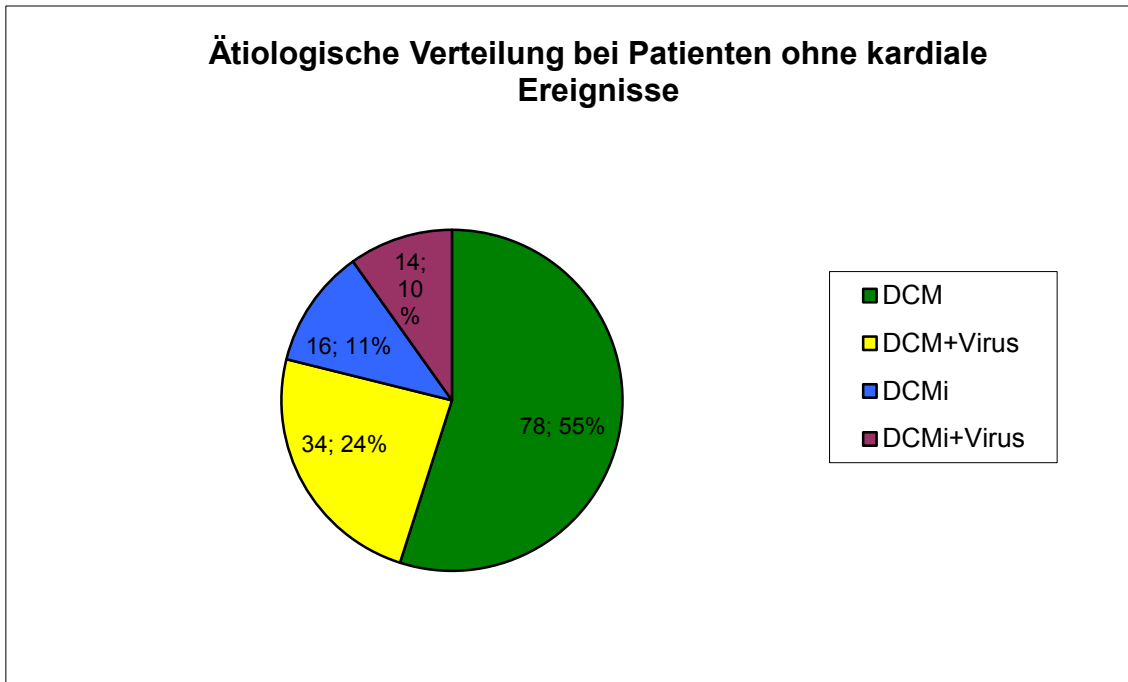


Abbildung 68: Ätiologische Verteilung bei Patienten ohne kardiale Ereignisse

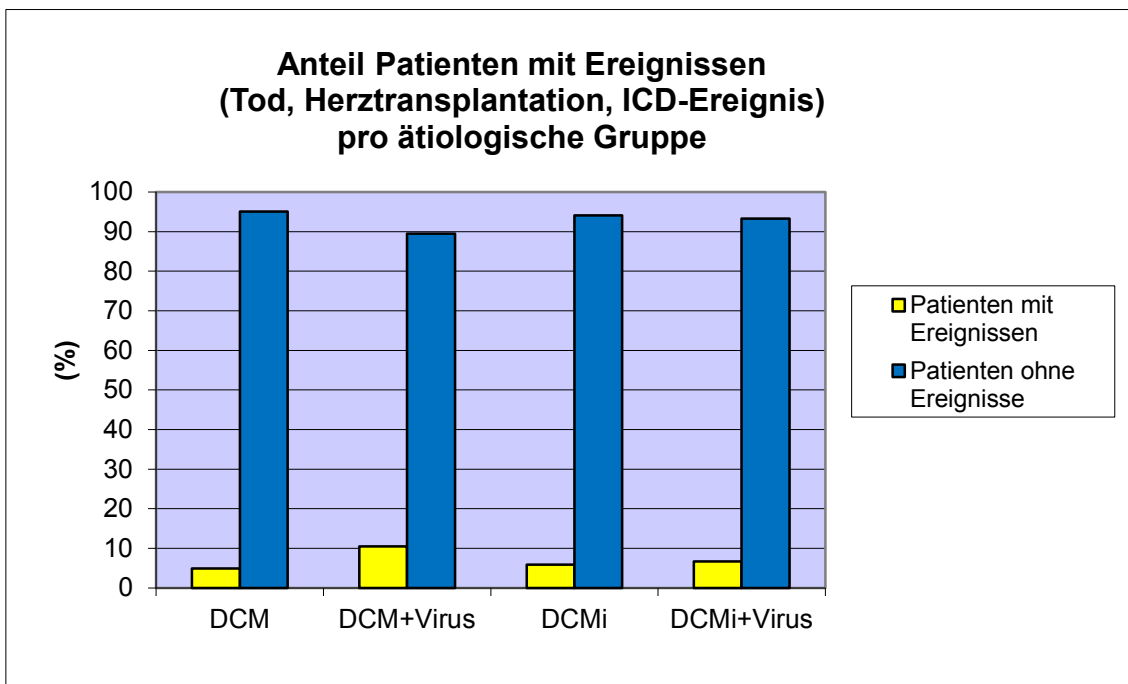


Abbildung 69: Anteil Patienten mit Ereignissen (Tod, Herztransplantation, ICD-Ereignis) pro ätiologische Gruppe

3.6. Medikamentöse Therapie

3.6.1. Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie

3.6.1.1. Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie zum Einschlusszeitpunkt

Wir haben uns in dieser Untersuchung darauf beschränkt, nur die Häufigkeit der wichtigsten Medikamente der Herzinsuffizienztherapie (Betablocker und ACE-Hemmer/AT1-Blocker) zu ermitteln. 131 Patienten (85,1%) hatten zum Einschlusszeitpunkt eine Herzinsuffizienztherapie bestehend aus beiden Medikamenten. 8 Patienten (5,2%) hatten nur einen Betablocker und 13 Patienten (8,4%) hatten nur einen ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten. 2 Patienten hatten keine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie gehabt.

3.6.1.2. Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie zum Follow-up-Zeitpunkt

Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten 128 Patienten (83,1%) sowohl einen ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten als auch einen Betablocker, 5 Patienten (3,2%) hatten nur einen Betablocker, ebenfalls 5 Patienten hatten nur einen ACE-Hemmer/AT1-Blocker und drei Patienten (1,9%) hatten keine Herzinsuffizienztherapie. Von weiteren 8 liegen uns keine Daten vor, 5 Patienten waren verstorben.

Zeitpunkt	Betablocker und ACE/AT1Blocker	nur Beta-blocker	nur ACE-Hemmer/AT1-Blocker	keine Medikation	unklar/entfällt
bei Einschluss	131 (85,1%)	8 (5,2%)	13 (8,4%)	2 (1,3%)	0
bei Follow-up	128 (83,1%)	5 (3,2%)	5 (3,2%)	3 (1,9%)	8 (5,2%)/ 5 (3,2%)

Tabelle 22: Anzahl und Anteil der Patienten mit medikamentöser Herzinsuffizienztherapie zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

Vergleich NYHA-Stadium, EF und LVEDD zwischen Patienten mit einem/keinem und mit zwei Medikamenten

Zum Einschlusszeitpunkt fand sich der mit 89,2% höchste Anteil an Patienten mit zwei Medikamenten unter den Patienten mit NYHA-Stadium 3. Patienten mit NYHA-Stadium 4 hatten dem gegenüber nur zu 75% zwei Medikamente. Der unterschiedliche Anteil ist jedoch nicht signifikant.

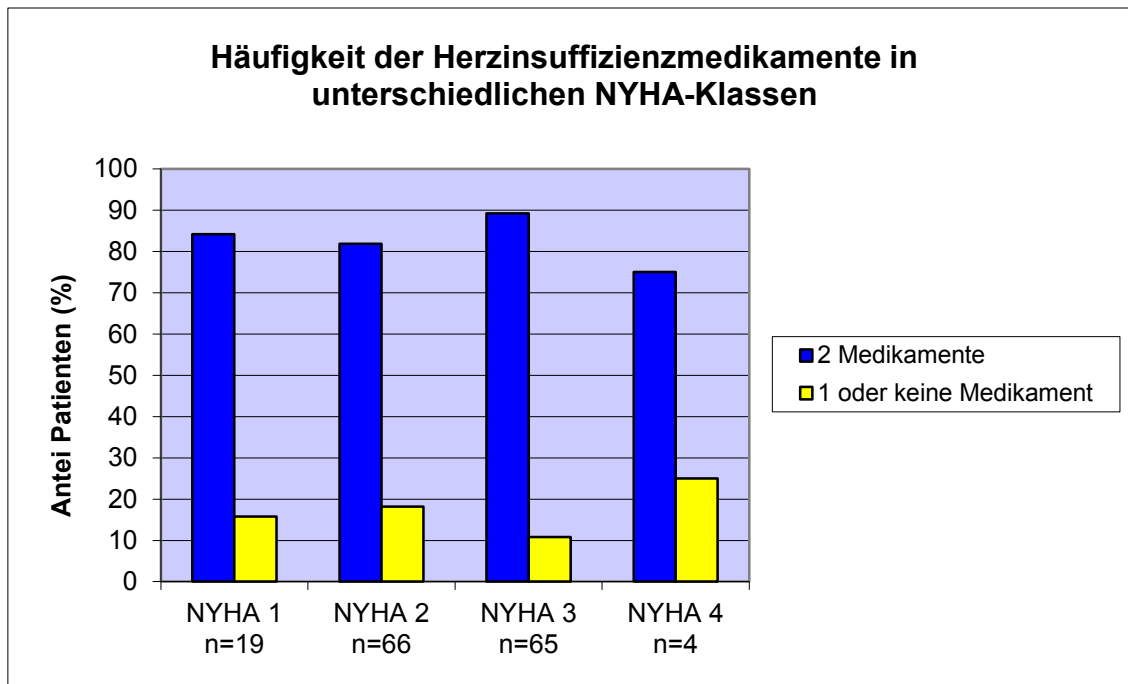


Abbildung 70: Häufigkeit der Herzinsuffizienzmedikamente in unterschiedlichen NYHA-Klassen

Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten Patienten mit NYHA-Stadium 2 den geringsten Anteil an zwei Medikamenten (87,3%), der Anteil von Patienten mit beiden Medikamenten war unter den Patienten mit NYHA-Stadium 3 mit 95,5% am höchsten (n.s.).

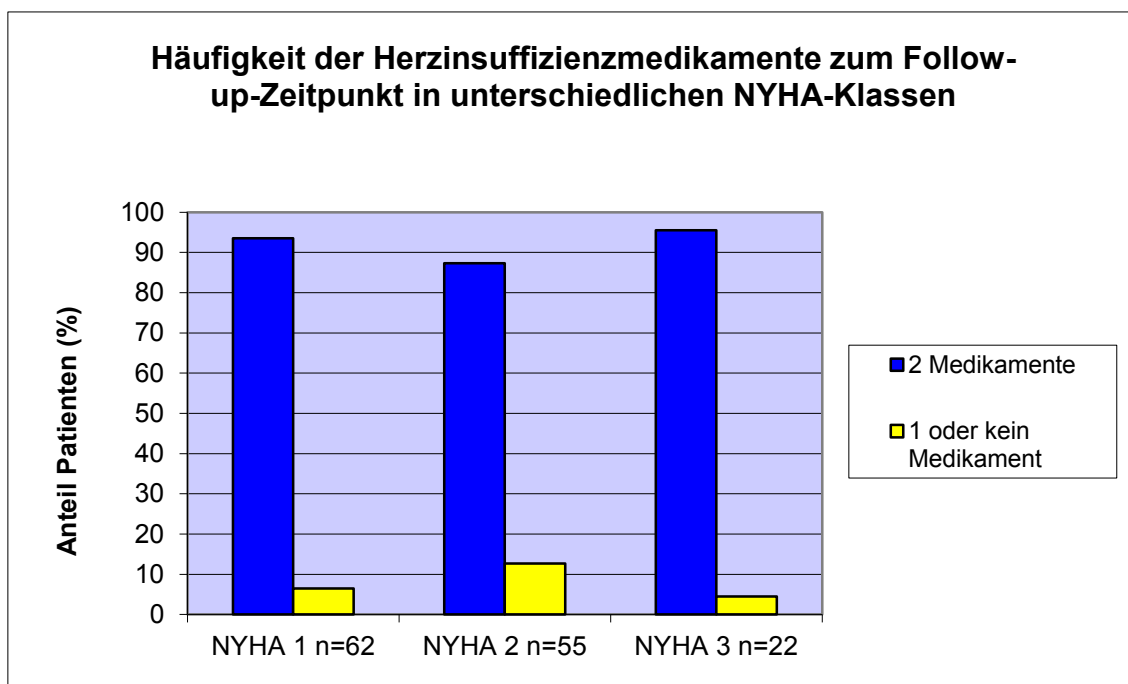


Abbildung 71: Häufigkeit der Herzinsuffizienzmedikamente zum Follow-up-Zeitpunkt in unterschiedlichen NYHA-Klassen

Zwischen den 131 Patienten, die zum Einschlusszeitpunkt eine Herzinsuffizienztherapie aus einem ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten und einem Betablocker erhalten hatten und den 23 Patienten, die nur ein oder kein Medikament erhalten hatten, bestanden zum Einschlusszeitpunkt keine Unterschiede im mittleren NYHA-Stadium (Patienten mit 2 Medikamenten: $2,4 \pm 0,7$, Patienten mit einem oder keinem Medikament: $2,3 \pm 0,7$). Zum Follow-up-Zeitpunkt lag das NYHA-Stadium bei den Patienten mit 2 Medikamenten bei $1,7 \pm 0,8$. Die Verbesserung, bezogen auf $n=117$ Patienten, war signifikant ($p < 0,001$). Patienten mit einem oder keinem Medikament hatten zum Follow-up-Zeitpunkt ein mittleres NYHA-Stadium von $1,9 \pm 0,6$. Die Verbesserung, bezogen auf $n=22$ Patienten, war nicht mehr signifikant ($p=0,057$). Die Unterschiede der NYHA-Stadien zum Follow-up-Zeitpunkt sind nicht signifikant. Interessanterweise fand sich jedoch ein deutlicher Unterschied der EF zum Follow-up-Zeitpunkt: diese war in der Patientengruppe mit 2 Medikamenten mit 44,8% deutlich besser als in der Patientengruppe mit einem oder keinem Medikament mit 38,4% ($p=0,052$). Auch der LVEDD war in der ersten Gruppe nun mit 60,7mm deutlich besser als in der zweiten Gruppe mit 65,4mm ($p=0,148$).

3.6.2. Spezifische Therapien bei Patienten mit inflammatorischer DCM und/oder Virusbelastung

Anteil an Patienten mit spezifischen Therapien

Von den 70 Patienten mit einer inflammatorischen DCM oder einer Viruslast hatten 56 Patienten (80%) eine spezifische Therapie entsprechend des Biopsieergebnisses erhalten. Diese bestand bei dem überwiegenden Teil der Patienten (46 Patienten) aus iv-Immunglobulin, ein weiterer Teil (9 Patienten) war nach dem ESETCID-Protokoll mit Prednisolon und Azathioprin versus Placebo therapiert worden, (ein Patient hatte beide Therapien). Ein Patient hatte eine Interferontherapie erhalten, ein anderer eine antibiotische Behandlung in Kombination mit einem Glukokortikoid.

Die restlichen Patienten ($n=14$) hatten aufgrund von vorliegenden Kontraindikationen (einmal Q-Fieber, einmal Schafhaltung), Compliancestörungen (ein Patient) oder eigener Ablehnung (2 Patienten) verzichteten aufgrund ihres subjektiven Wohlbefindens, 2 erschienen nicht

mehr zu weiteren Terminen, 7 lehnten ohne bekannte Begründung die Therapie ab) keine spezifische Therapie erhalten. Der Anteil mit spezifischen Therapien behandelter Patienten war unter den DCM Patienten mit Viruslast mit 89,5% am höchsten, gefolgt von den Patienten mit Inflammation und Viruslast (86,7%). Unter den Patienten mit inflammatorischer DCM wurde nur bei 52,9% eine spezifische Therapie durchgeführt.

Vergleich von Patienten mit spezifischer Therapie und Patienten ohne spezifischer Therapie in Bezug auf Alter, Männer- und Frauenanteil, Anteil an fDCM, kardiologischen Befunden, Vorhofflimmern und LSB, ICDs und Ereignissen

Zwischen den 56 Patienten, die eine spezifische Therapie erhalten hatten und den 14, die keine spezifische Therapie erhalten hatten, lagen keine signifikanten Unterschiede im mittleren Alter vor. Der Anteil an familiär erkrankten und der Anteil an Frauen war unter den Patienten mit spezifischer Therapie mit 27,1% vs. 7,1% und 33,9% vs. 14,3% deutlich höher ($p_{\text{familiär}}=0,202$, $p_{\text{Frauenanteil}}=0,159$). Möglicherweise liegt unter diesen Patientengruppen eine höhere Krankheitssensibilität und Therapiecompliance vor. Auch lagen zum Einschlusszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede im maximalen NYHA-Stadium, im aktuellen NYHA-Stadium sowie in der EF und im LVEDD vor. Zum Follow-up-Zeitpunkt war es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung der EF (mit Therapie $n=48$ Patienten, $p<0,001$; ohne Therapie $n=10$ Patienten, $p<0,001$) und des LVEDD (mit Therapie $n=46$ Patienten, $p<0,001$; ohne Therapie $n=8$ Patienten, $p=0,016$) gekommen. Die Verbesserung des NYHA-Stadiums (bezogen auf $n=53$ Patienten mit Therapie und $n=11$ Patienten ohne spezifischer Therapie) war ebenfalls deutlich, bei den nicht-spezifisch therapierten Patienten dabei aber nicht signifikant. Wenn auch bei den nicht-spezifisch behandelten Patienten die Funktionsparameter EF und LVEDD sowie das NYHA-Stadium zum Follow-up-Zeitpunkt deutlich besser waren als bei den spezifisch therapierten Patienten (EF mit Therapie $41,7\% \pm 13,6$, EF ohne Therapie $48,0\% \pm 5,3$, LVEDD mit Therapie $63,6\text{mm} \pm 11,5$, LVEDD ohne Therapie $58,9\text{mm} \pm 5,2$, NYHA-Stadium mit Therapie $1,7 \pm 0,7$, NYHA-Stadium ohne Therapie $1,5 \pm 0,7$), so erreichten nur die Unterschiede in der EF eine statistische Signifikanz. Weiterhin bestanden weder zum

Einschlusszeitpunkt noch zum Follow-up-Zeitpunkt signifikante Unterschiede im Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern, Linksschenkelblock oder mit implantierten ICD's. Der Anteil an Patienten mit kardialen Ereignissen wie Tod, Herztransplantation oder adäquaten antitachykarden Therapieereignissen war mit 23,1% (n=13) in der Gruppe der nicht spezifisch behandelten Patienten deutlich höher als in der anderen Gruppe (5,5%, n=55, p=0,079).

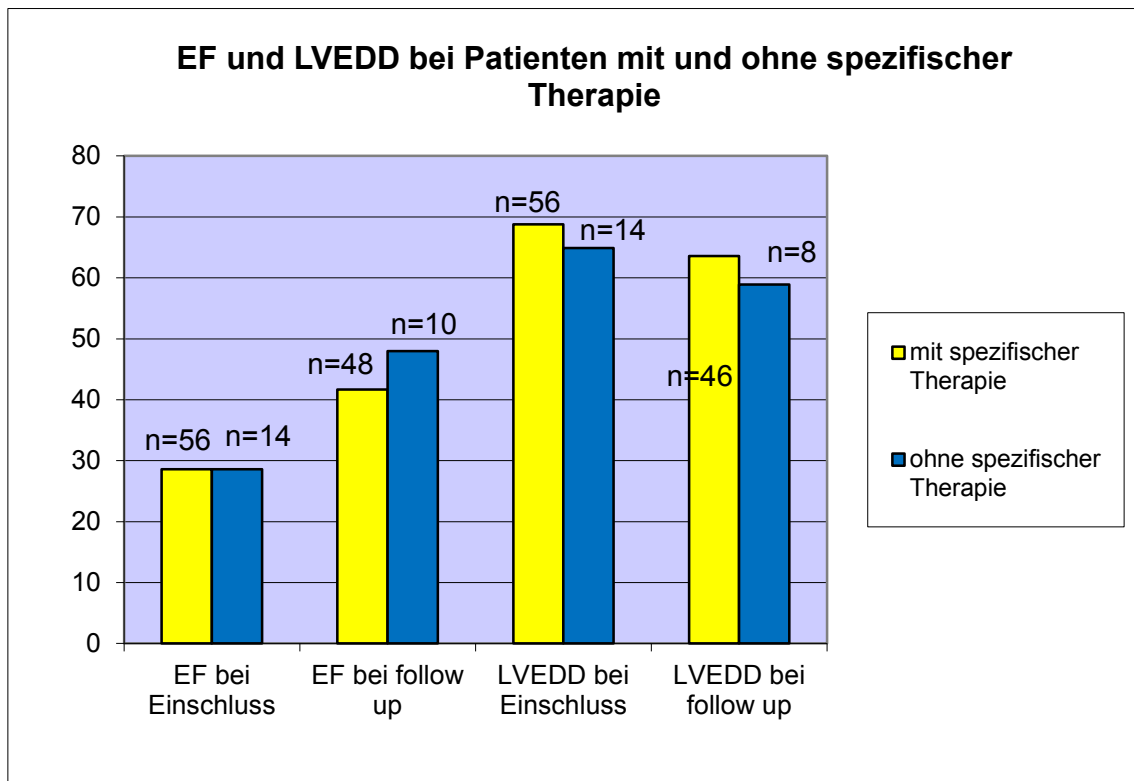


Abbildung 72: EF und LVEDD bei Patienten mit und ohne spezifische Therapie

4. Diskussion

Der klinische Verlauf der DCM und die Mortalität haben sich in den letzten Jahrzehnten günstig entwickelt. In diesem Kapitel werden die einzelnen Aspekte der Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien erörtert.

4.1. Kardiologische Verlaufsparemeter

4.1.1. Echokardiographie (EF/LVEDD)

Die Echokardiographie ist eine gute nicht-invasive Methode um die Links- und Rechtsherzdilatation und Funktionsstörung der Ventrikel zu bestimmen.

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich nach einem Jahr die mittlere Linksherzdilatation und die mittlere Pumpfunktion erfreulicherweise im Vergleich zum Krankheitsbeginn deutlich gebessert hatten. Die initiale mittlere EF der Patienten lag zum Einschlusszeitpunkt bei 29,0% und hatte sich zum Follow-up-Zeitpunkt im Mittel auf 43,8% gebessert. Der mittlere LVEDD lag zum Einschlusszeitpunkt bei 67,7mm und hatte sich zum Follow-up-Zeitpunkt auf 61,5mm verringert. Wir konnten nicht nur eine mittlere Verbesserung der linksventrikulären Funktion feststellen, sondern fanden bei 12 Patienten (9,8%) eine Normalisierung von EF und LVEDD. Damit konnte ein günstiger Krankheitsverlauf bestätigt werden. Weitere Parameter sind in Tabelle 23 dargestellt.

	bei Einschluss	Breite	bei Follow-up	Breite
EF gesamt (%)	29,0 ± 8,6	6-48	43,8 ± 13,2	12-82
LVEDD gesamt (mm)	67,7 (±7,7)	54-90	61,5 ± 9,3	50-102
EF Männer (%)	29,0 (±9,0)	6-48	43,5 ± 13,0	14-82
LVEDD Männer (mm)	68,4 (±8,2)	51-90	63,0 ± 9,7	45-102
EF Frauen (%)	28,9 (±7,6)	15-54	44,8 ± 13,7	12-69
LVEDD Frauen (mm)	65,1 (±5,4)	54-77	57,0 ± 6,0	48-72

Tabelle 23: echokardiographische Parameter zum Einschluss- und Follow-up-Zeitpunkt.

Eine reduzierte LV-EF zum Untersuchungsbeginn wird von vielen Studien als prädiktiver Faktor für eine schlechtere Prognose herausgearbeitet (Miura et al. [121], DiLenarda et al. [36], Diaz et al. [37], Agarwal et al. [2], Juilliere et al. [73], Grünig et al. [62], Kindermann et al. [82]). Vor längerer Zeit publizierten Diaz et al. [37] in einer retrospektiven Studie, dass es für DCM-Patienten mit einer EF $\leq 25\%$ unwahrscheinlich sei, länger als 2 Jahre zu überleben. Einen solch fatalen klinischen Verlauf zeigte sich in unserer Untersuchung erfreulicherweise nicht, da Patienten mit einer initialen EF $\leq 25\%$ (n=49) zum Follow-up-Zeitpunkt eine mittlere EF von 39,8% (n=39) hatten. Allerdings erzielten die übrigen Patienten mit einer initialen EF $> 25\%$ (n=105) zum Follow-up-Zeitpunkt eine EF von 45,7% (n=84, $p=0,0199$). Hier sei jedoch angemerkt, dass die initial schlechtere Patientengruppe eine Verbesserung von 18,8% auf 39,8% (um 112%) vollbrachte, während die Patientengruppe mit der initial besseren EF sich nur von 33,8% auf 45,7% (um 35%) verbesserte. Auch wenn die Pumpfunktion der initial bereits kränkeren Patienten auch im Verlauf nicht an die Pumpfunktion der übrigen Patienten herankommt, so zeigt es doch, dass gerade stark vorgeschädigte Herzen eine erstaunliche Fähigkeit zum Verbessern haben. Daher kann die initial schlechte EF nicht per se als Zeichen für einen schlechteren Verlauf gewertet werden, denn selbst in dieser Patientengruppe fanden sich einige Patienten, bei denen sich die EF normalisierte. Dennoch liegt auch in unserer Untersuchung die ereignisfreie Überlebensrate bei Patienten mit einer initialen EF von 25% mit 89,1% etwas unter der 1-Jahresüberlebensrate von Patienten mit einer initial besseren EF (95%, $p=0,288$). Zur Verlaufsbestimmung und zur Risikostratifizierung sind also regelmäßige echokardiographische Untersuchungen bei allen DCM-Patienten sinnvoll.

Neben der EF zum Untersuchungsbeginn wurde auch die Veränderung der EF im Krankheitsverlauf (ΔEF) zur Prognoseabschätzung untersucht. Moreo et al. [125] konnten beispielsweise durch Untersuchungen an Herzinsuffizienzpatienten, die eine Verlaufs-Echokardiographie beinhalteten, einen prädiktiven Wert für den Anstieg oder Abfall der EF zwischen den beiden Untersuchungen ausmachen. Demgegenüber fanden Florea et al. [48] keine prognostische Aussagekraft für die Differenz zur Ausgangs-EF, doch

bestätigten sie die prädiktive Aussagekraft der LV-EF zum zweiten Untersuchungszeitpunkt.

Weitere echokardiographische Faktoren wurden in weiteren Studien zur Prognoseabschätzung untersucht. Als unabhängige Prädiktoren für den klinischen Verlauf fanden sich das E/A-Verhältnis (Dagdeviren et al. [29], Boni et al. [13]), der PW-CV-Index (Dagdeviren et al. [29]) oder die Dezelerationszeit (Boni et al. [13] an DCM- und KHK-Patienten, Werner et al. [166] an DCM-Patienten). Weiterhin konnten die Größe des linken Vorhofes und der rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser als Prädiktoren benannt werden (Modena et al. [122], Sachero et al. [148]). Während Modena et al. [122] fanden, dass die 1-Jahresüberlebensrate bei DCM-Patienten ohne erweiterten linken Vorhof mit 100% deutlich über der 1-Jahresüberlebensrate von 81% bei Patienten mit einem >45mm dilatierten linken Vorhof lag, kann dies in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Weder der Patient, der eine Herztransplantation erhalten hatte, noch einer der drei an einer kardialen Genese verstorbenen Patienten wies einen erweiterten linken Vorhof auf.

Auch der mittlere LVEDD hatte sich wie beschrieben in unserer Untersuchung signifikant verbessert. Diese Beobachtung konnten beispielsweise Kitaoka et al. [84] ebenfalls an DCM-Patienten feststellen, da sie eine signifikante Verbesserung des LVEDD bei Patienten ohne kardialer Ereignisse wie Tod oder Herztransplantation zeigen konnten. Demgegenüber war es bei Florea et al. [48] nicht zu einer signifikanten Veränderung des LVEDD gekommen. Die fehlende Veränderung des LVEDD bei Florea et al. [48] ist wahrscheinlich auf die Patientenauswahl zurückzuführen, da hier 36 der 62 Patienten eine ischämische Herzerkrankung mit zum Teil Zustand nach Myokardinfarkt hatten. Dass ischämiebedingte Myokardveränderungen weniger gut reversibel zu sein scheinen, zeichnete sich in den CRT und CRT-D-Studien ab, auf die in Kapitel 4.1.6. noch genauer eingegangen wird. Die kardialen Ereignisraten sind bei DCM-Patienten mit CRT/CRT-D Systemen geringer als bei KHK-Patienten mit CRT/CRT-D Schrittmachern (Moss et al. [128], Tang et al. [159]).

Die hier beschriebenen Untersuchungen konnten unterschiedliche echokardiographische Parameter zur Prognoseabschätzung aufzeigen, einen einheitlichen Konsens gibt es jedoch nicht. Möglicherweise kommen die

verschiedenen Parameter durch zu kleine Patientengruppen oder durch den gemeinsamen Einschluss von Patienten mit unterschiedlichen Krankheiten (sowohl DCM als auch KHK/ischämische Kardiomyopathie zu ungleichen Anteilen: Florea et al. [48], Boni et al. [13], Moreo et al. [125]) zustande. Da die meisten Untersuchungen die EF als prädiktiven Faktor benennen, ist der von uns aus sämtlichen im Rahmen des Projektes erhobenen Basisdaten ausgesuchte Parameter sehr gut zur Verlaufsbestimmung indiziert. Da auch stark geschädigte Herzen die Möglichkeit zur deutlichen Verbesserung besaßen, kann eine initial stark herabgesetzte EF jedoch nicht per se als prognostisch ungünstiger Wert gesehen werden. Ebenso finden sich auch vereinzelt Patienten mit einer initial guten Pumpfunktion, die sich im klinischen Verlauf verschlechtert. Daher sind regelmäßige Kontrollechokardiographien bei allen Patienten und sorgfältige Anpassung der medikamentösen Therapie notwendig.

4.1.2. Subgruppe mit Normalisierung der Linksherzfunktion

Unsere Untersuchung zeigte nicht nur eine signifikante Verbesserung der mittleren EF und des mittleren LVEDDs aller Patienten, sondern es konnte darüber hinaus eine Subgruppe von 12 Patienten identifiziert werden, deren EF und LVEDD sich im Verlauf normalisiert hatten ($EF \geq 55\%$, $LVEDD < 55\text{mm}$). Bei weiteren 13 Patienten hatte sich nur die EF und bei weiteren 14 Patienten hatte sich nur der LVEDD normalisiert.

Im Vergleich zu den übrigen Patienten ohne Normalisierung der Linksherzfunktion war unter den 12 Patienten mit kompletter Normalisierung der Frauenanteil höher (41,7% vs. 24,3%, n.s.), der Anteil an Patienten mit einer viralen Myokarditis größer (25% vs. 9%, n.s.) und der Anteil an Patienten mit Linksschenkelblöcken kleiner (16,7% vs. 25,2%, n.s.) als unter den Patienten ohne normalisierter Linksherzfunktion.

Auch in der Literatur werden Verbesserungen der echokardiographischen Parameter bis hin zur Normalisierung beschrieben. Barretto et al. [9] beispielsweise beschrieben 11 Herzinsuffizienzpatienten mit einer Verbesserung eines mittleren LVEDD von 69,5mm auf 57,2mm und einer EF von 38% auf 63%.

Binkley et al. [12] versuchten die Ursachen für eine klinische Verbesserung mit Normalisierung der EF bei Patienten mit ischämischer und nichtischämischer DCM zu ergründen. Hierzu wurden 53 Patienten mit einer initialen EF unter 35% (im Mittel 18%), deren EF sich auf über 40% stabilisiert hatte (im Mittel 55% mit Einzelanstiegen bis 72%), mit 59 Patienten mit gleicher Ausgangs-EF verglichen, bei denen es nicht zu einem Anstieg der EF auf über 40% kam. Eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie entsprechend der gängigen Leitlinien lag vor. Patienten mit einem besseren Verlauf waren häufiger weiblich, hatten schmalere QRS-Komplexe, häufiger eine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte und seltener einen Diabetes mellitus. Auch war der Anteil an Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie geringer. Da Frauen seltener an einer KHK erkranken als Männer, ist die geringere Anzahl an Frauen in der Gruppe der Patienten, die sich nicht verbessern und häufiger eine ischämische Kardiomyopathie haben, verständlich. Bei Patienten mit KHK ist eine Ergänzung der medikamentösen Therapie durch Ursachenbehandlung wie PTCA und Stent-Implantation zur Erzielung einer Verbesserung der Herzinsuffizienz sinnvoll. Aufgrund der bei Binkley et al. [12] gewählten Vergleichsgruppe kann die Untersuchung also nicht eine Antwort auf die Frage, welche Faktoren bei DCM-Patienten zu einer Verbesserung bis hin zur Normalisierung der linksventrikulären Pumpfunktion führen, beantworten. Dennoch bestätigt unsere Untersuchung den höheren Frauenanteil und den geringeren Anteil an Patienten mit Linksschenkelblöcken (16,7% vs. 25,2%, n.s.). Betrachtet man jedoch die mittlere Verbesserung der EF von Frauen und Männern in unserer Untersuchung insgesamt, so liegen keine signifikanten Unterschiede vor. Das bedeutet, dass es Frauen gibt, die sich deutlich verbessern, jedoch auch welche mit solch starker Verschlechterung, dass sich die gemittelten Ergebnisse im Vergleich zu männlichen Patienten nicht unterscheiden.

Azuma et al. [6] fanden in einer Untersuchung von 111 DCM-Patienten ebenfalls eine signifikante Verbesserung von LVEDD und EF. Hier zeigte sich eine Reduzierung des LVEDD von 65mm auf 57mm (Entnommen aus Fig.4, Seite 336) bei Patienten, die eine Betablockermedikation erhalten hatten, während sich der LVEDD bei Patienten ohne Betablockermedikation von 64mm nur auf ca. 62mm verbesserte. In der letzten Gruppe kam es zu einem leichten,

nicht-signifikantem Anstieg der EF, während Patienten mit Betablockertherapie einen signifikanten EF-Anstieg von 39% auf 56% hatten. Während die klinische Verbesserung bei Azuma et al. [6] auf den Einsatz von Betablockern zurückzuführen ist, kann dies in unserer Untersuchung nicht als ausschlaggebendes Kriterium gewertet werden, da in unserer Untersuchung in der Gruppe der Patienten mit normalisierter Funktion der Betablockereinsatz bei 83,3% lag, während die Patienten ohne normalisierter Linksherzfunktion sogar zu 91,0% eine Betablockermedikation erhalten hatten (n.s.). Im Vergleich der 39 Patienten mit normalisierter EF oder normalisiertem LVEDD zu den übrigen 84 Patienten hatten erstere tatsächlich einen leicht höheren Betablockeranteil mit 92,3% vs. 89,3% (n.s.).

Im Vergleich zu unserer Untersuchung fanden Anguita Sanchez et al. [149] bei Patienten mit einer hypertensiven Kardiomyopathie wesentlich mehr Patienten mit normalisierter EF und/oder LVEDD. Eine Normalisierung der EF hatten 60% und eine Normalisierung des LVEDD hatten 51% der von Anguita Sanchez et al. [149] untersuchten Patienten. Diese Patienten waren signifikant jünger (im Mittel 59 vs. 65 Jahre), hatten eine kürzere Erkrankungsdauer und eine größere Herzwandstärke als Patienten, deren echokardiographische Parameter sich nicht normalisierten. Die mittlere Follow-up-Zeit lag bei 45 Monaten. Möglicherweise finden sich bei Anguita Sanchez et al. [149] drei- bis viermal so viele Patienten mit normalisierten Herzfunktionen wie bei uns, weil eine hypertensive Ursache leichter reversibel ist.

Bossone et al. [14] fanden 6 von 15 Myokarditis-Patienten (40%), die sich innerhalb von 3 Wochen spontan klinisch stabilisierten, ein NYHA-Stadium 1 hatten und deren EF auf $\geq 50\%$ anstieg. Im Vergleich zu den anderen 9 Patienten, die sich nicht verbesserten, hatten erstere initial einen signifikant geringeren LVEDD und linksatrialen Diameter. Weitere, jedoch nicht signifikante Unterschiede waren ein deutlich jüngeres Alter (im Mittel 32 vs. 45 Jahre) und eine bessere mittlere EF zum Einschlusszeitpunkt (39,5% vs. 26,4%) als die 9 nicht gebesserten Patienten. In dieser Untersuchung war zwar eine Endomyokardbiopsie bei allen Patienten zur Diagnosesicherung durchgeführt worden, jedoch wurden die Dallas-Kriterien zugrunde gelegt, so dass keine immunhistochemische Untersuchung und keine systematische Virussuche

erfolgt waren. Eine detailliertere ätiologische Zuordnung wäre hier interessant gewesen.

In unserer Untersuchung fanden sich zwar zum Follow-up-Zeitpunkt 39 Patienten, deren EF und/oder LVEDD sich normalisiert hatten (25,3% aller Patienten bzw. 31,7% aller Patienten mit bekanntem echokardiographischen Verlauf), aber es wurde nicht geprüft, ob diese Normalisierung bereits in den ersten drei Wochen eintrat. Rückblickend waren zum Einschlusszeitpunkt die mittlere EF dieser 39 Patienten und die EF der übrigen Patienten gleich (28,9% vs. 29,5%). Jedoch hatten wie bei Bossone et al. [14] diese 39 Patienten bereits beim Einschlusszeitpunkt einen deutlich (bei uns aber nicht signifikant) kleineren LVEDD als die Patienten ohne Normalisierung von EF oder LVEDD (65,9mm vs. 68,3mm, $p=0,0891$). Unterschiede bzgl. des Alters bei Diagnosestellung bestanden nicht (46,9 und 45,6 Jahre). Unsere Untersuchung bestätigt, dass ein kleinerer LVEDD mit einem günstigeren Verlauf bis hin zur Normalisierung der Linksherzfunktion assoziiert sein kann. Das Erkrankungsalter spielt für den Erkrankungsverlauf keine Rolle. Es finden sich aber mehr Frauen und weniger Patienten mit Linksschenkelblöcken unter den Patienten mit einem besonders günstigen Verlauf im Vergleich zu den übrigen Patienten.

4.1.3. Einfluss der Herzinsuffizienzmedikation

Als „Meilensteine“ in der Therapie der Herzinsuffizienz muss der Einsatz von Betablockern und ACE-Hemmern/AT1-Blockern gesehen werden. Den positiven Effekt des Einsatzes dieser Medikamente in der Therapie von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigten die in den 90er und 2000er Jahren veröffentlichten Studien SOLVD [153], CONSENSUS (Kjekshus et al. [85]), MOCHA (Bristow et al. [16]), MERIT-HF (Hjalmarson et al. [66]), CIBIS I (Lechat et al. [88]), CIBIS II [23] und COPENIKUS (Packer et al. [134, 135]). Es ist davon auszugehen, dass sich diese Entwicklung in den neueren Untersuchungen an DCM-Patienten widerspiegelt.

Tatsächlich bestätigen die Untersuchungen von Azuma et al. [6] und Matsumura et al. [113] den vermehrten Einsatz von Betablockern und ACE-Hemmern/AT1-Blocker in der Therapie der DCM in den 90er Jahren. Einhergehend mit dem vermehrten Einsatz von Betablockern und ACE-

Hemmern hatten die von Matsumura et al. [113] untersuchten Patienten, deren Diagnosestellung nach 1990 lag, eine 1-Jahresüberlebensrate von 93% (entsprechend der 1-Jahresüberlebensrate unserer eigenen Untersuchung von 93,2% unter Berücksichtigung des ereignisfreien Überlebens), während die 1-Jahresüberlebensrate der Patienten, deren Diagnose vor 1990 gestellt wurde, nur bei 85% lag.

Auch Di Lenarda et al. [36] fanden einen vermehrten Einsatz von ACE-Hemmern und Betablockern (Einsatz von ACE-Hemmern 1979-1982: 38,5%, 1988-1992: 94,4%, Einsatz von Betablockern: 1978-1982: 3,8%, 1988-1992: 86,1%), einhergehend mit einer besseren Überlebensrate.

Die im Verlauf der letzten Jahrzehnte gesehene günstige Entwicklung der DCM mit ihrer deutlich reduzierten Mortalität, die ebenfalls von unserer Untersuchung bestätigt wird, kann also auf die Veränderung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie zurückgeführt werden (Matsumura et al. [113], Di Lenarda et al. [36], Matsumori et al. [112]).

Zum Einschlusszeitpunkt hatten in unserer Untersuchung 98,7% der Patienten eine Herzinsuffizienzmedikation aus einem Betablocker und/oder einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker. 131 Patienten (85,1%) wurden mit beiden Medikamenten behandelt, 23 Patienten (14,9%) hatten nur ein oder kein Medikament erhalten. Interessanterweise haben zum Follow-up-Zeitpunkt die Patienten mit beiden Medikamenten bessere echokardiographische Parameter als Patienten, die mit nur einem oder keinem Medikament behandelt waren (EF: 44,8% vs. 38,4%, $p=0,052$; LVEDD: 60,7mm vs. 65,4mm, $p=0,148$). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten 17 der 23 Patienten, die initial nur ein oder kein Medikament hatten, eine Therapie aus beiden Medikamentengruppen.

Generell kann die gute Mortalität und die guten klinischen Verläufe (gemessen an EF und LVEDD) in unserer Untersuchung im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien der letzten Jahrzehnte sicherlich auf die konsequente Umsetzung der gängigen Herzinsuffizienztherapie zurückgeführt werden. Auch innerhalb der Untersuchung zeigte sich, dass Patienten, die mit beiden Medikamenten behandelt wurden, einen besseren klinischen Verlauf hatten. Unter den 12 Patienten mit normalisierter Herzleistung lag der Anteil an Patienten, die beide Medikamente erhalten hatten, bei 83,3% und war damit erstaunlicherweise nicht höher als bei den übrigen Patienten (84,7%). Der

Anteil an Betablockerbehandlungen war unter letzteren mit 91,0% sogar nochmals höher als unter der ersten Gruppe (83,3%). Also müssen neben der optimalen medikamentösen Behandlung noch weitere, bislang unbekannte Faktoren eine Rolle für die Normalisierung der Herzleistung bei diesen 12 Patienten spielen. Dennoch sollte die medikamentöse Behandlung auch bei Patienten mit normalisierter Herzleistung nicht unterschätzt werden, da Moon et al. [124] zeigen konnten, dass es nach im Mittel 41 Monaten bei 19% der untersuchten Patienten zu einer erneuten Verschlechterung der Pumpfunktion kam. Diese Verschlechterung war mit einer Reduzierung bzw. dem Absetzen der Medikation assoziiert.

4.1.4. Belastbarkeit (NYHA-Stadium)

Die bereits beschriebene erfreuliche Entwicklung der Linksherzfunktion spiegelt sich auch in dem klinischen Befinden wieder. Zum Untersuchungsbeginn lag die mittlere Belastbarkeitseinschränkung bei einem NYHA-Stadium von 2,4. Zum Follow-up-Zeitpunkt hatte sich das mittlere NYHA-Stadium auf 1,8 gebessert.

Ein verbessertes oder zumindest gleichgebliebenes NYHA-Stadium im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt wird in der Literatur ebenfalls festgestellt. Grünig et al. [62] fanden bei 74% der Patienten mit einem mittleren NYHA-Stadium von 2,5 ein verbessertes oder stabiles NYHA-Stadium innerhalb von 10,5 Monaten. Diaz et al. [37] veröffentlichten bereits 1987, dass sich bei 86% der überlebenden Patienten in ihrer Untersuchung nach 5,5 Jahren das NYHA-Stadium verbessert hatte oder zumindest gleichgeblieben war. In unserer Untersuchung hatten sogar 91% der Patienten, von denen zum Follow-up-Zeitpunkt ein NYHA-Stadium erhoben werden konnte (n=139) ein verbessertes oder gleichgebliebenes NYHA-Stadium. Nur 13 Patienten (9%) hatten sich verschlechtert.

Mehrere Autoren messen einem schlechten NYHA-Stadium bei Krankheits- bzw. Untersuchungsbeginn (Miura et al. [121], Agarwal et al. [2], Kindermann et al. [82]) oder einem verschlechterten NYHA-Stadium im Untersuchungszeitraum (Grünig et al. [62]) einen prädiktiven Faktor für eine schlechte Prognose zu. Die prognostische Aussagekraft des NYHA-Stadiums und die daraus abgeleitete Erwartung, dass Patienten mit einem initialen NYHA-Stadium von 1 den besten und Patienten mit einem NYHA-Stadium von 4 den schlechtesten Verlauf haben würden, bestätigt unsere Untersuchung

nicht. Vielmehr fanden sich der beste Verlauf von EF und LVEDD bei Patienten mit einem initialen NYHA-Stadium 3-3,5 und 4. Deren EF hatte sich nämlich zum Follow-up-Zeitpunkt auf im Mittel 45,8% und 51,0% verbessert, während Patienten mit initialem NYHA-Stadium 1-1,5 und 2-2,5 eine EF von 43,7% bzw. 41,7% hatten. Damit hatten sich Patienten mit initialem NYHA-Stadium 1 um 42,8% verbessert, Patienten mit NYHA-Stadium 2 um 39,9% und Patienten der dritten Gruppe um 62%. Die Patienten mit einem initialen NYHA-Stadium von 4 konnten sich sogar um 100% verbessern. Die echokardiographischen Unterschiede der vier Patientengruppen erreichen jedoch – wohl bedingt durch die geringe Patientenanzahl im NYHA-Stadium 4 – keine statistische Relevanz.

Die fehlende prognostische Aussagekraft des NYHA-Stadiums scheint darin begründet zu sein, dass das NYHA-Stadium nicht unbedingt mit den echokardiographischen Befunden korreliert. Wenn auch Sachero et al. [148] eine Korrelation verschiedener echokardiographischer Parameter mit dem vorliegenden NYHA-Stadium detektierten und auch in unserer Untersuchung die Patienten entsprechend der NYHA-Stadien 1-4 auch eine entsprechend schlechtere EF (von 30,6% in Gruppe 1 bis 25,5% in Gruppe 4 am Einschlusszeitpunkt und 47,0% in Gruppe 1 bis 39,9% in Gruppe 3 am Follow-up-Zeitpunkt, zum Einschlusszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, zum Follow-up-Zeitpunkt signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3) hatten, so fanden sich umgekehrt gerade bei Patienten mit einer besonders schlechten EF von weniger als 25% immer noch 44% im NYHA-Stadium 1 und 2. Zum Follow-up-Zeitpunkt gaben sogar 73% der Patienten mit einer $EF \leq 25\%$ ein NYHA-Stadium von 1 oder 2 an. Auch bei Agarwal et al. [2] hatten 60% der Patienten mit einer $EF \leq 30\%$ immer noch ein NYHA-Stadium von 1 oder 2.

Diese Beobachtungen sind möglicherweise auch auf das subjektive Empfinden der Patienten zurückzuführen, da eine gleiche Einschränkung der Pumpfunktion nicht von allen Patienten gleich empfunden wird. Beispiel: Patient Nr. 90 gibt bei einer EF von 47% ein NYHA-Stadium 1 an, während Patient Nr. 91 bei gleicher EF ein NYHA-Stadium 3 empfindet.

Auch die 13 Patienten, die subjektiv eine Verschlechterung des NYHA-Stadiums verspürt hatten, hatten sich objektiv in ihrer EF von 30,1% auf 40,5% verbessert und ihren LVEDD von 69mm auf 63,1mm verringert. Die übrigen

Patienten hatten zwar eine bessere EF und einen kleineren LVEDD zum Follow-up-Zeitpunkt und deren Verbesserung war auch größer, aber die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant.

Auch lässt sich in unserer Untersuchung das initiale NYHA-Stadium nicht mit der Mortalität assoziieren, wie dies beispielsweise Miura et al. [121] beschrieben hatten. In der japanischen Untersuchung wurde eine mit 81% deutliche besser 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit initialem NYHA-Stadium 1 oder 2 im Vergleich zu Patienten mit einem initialen NYHA-Stadium von 3 oder 4 festgestellt, letztere hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 67%. In unserer Untersuchung hatten Patienten mit NYHA-Stadium 1-2,5 eine ereignisfreie 1-Jahresüberlebensrate von 93,8% und Patienten mit NYHA-Stadium 3-4 eine ereignisfreie 1-Jahresüberlebensrate von 92,5%. In den einzelnen Gruppen war erstaunlicherweise die Mortalität in der vierten Gruppe mit 0% am besten und in der ersten Gruppe mit 11,1% am schlechtesten (Gruppe 2: 4,8%, Gruppe 3: 7,9%). Signifikant waren die Unterschiede in der Mortalität möglicherweise aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht.

Es fällt nun also nicht nur eine wesentlich bessere Überlebensrate als in älteren Untersuchungen (Diaz et al. [37]) auf, sondern auch eine größere Anzahl der Patienten mit gebessertem klinischen Verlauf. Auch spricht ein schlechteres initiales NYHA-Stadium nicht zwangsläufig für einen schlechteren klinischen Verlauf, da wir aufzeigen konnten, dass sich 91% der Patienten, von denen ein NYHA-Stadium im Verlauf vorlag (n=139), im NYHA-Stadium verbessern oder gleichbleiben und Patienten mit schlechteren NYHA-Stadien deutlichere Verbesserungen der echokardiographischen Parametern EF und LVEDD entwickeln, als Patienten mit den initial besseren NYHA-Stadien. Eine Verbesserung des NYHA-Stadiums ersetzt zudem nicht die echokardiographische Verlaufskontrolle, da aufgrund der Subjektivität Patienten eine gleiche EF-Reduzierung unterschiedlich belastend wahrnehmen bzw. bei gleicher Belastungseinschränkung unterschiedliche Reduzierungen der Linksherzfunktion vorliegen können.

4.1.5. Hospitalisationen

91 Patienten aus unserer Untersuchung hatten zum Einschlusszeitpunkt oder kurz zuvor eine Hospitalisation aufgrund einer kardialen Dekompensation

gehabt. Es wäre zu erwarten, dass bei diesen Patienten, die bereits eine kritische Situation durchlitten hatten, der klinische Verlauf ungünstiger wäre als bei den übrigen Patienten. Wie im Ergebnisteil berichtet, ist dem aber nicht so. Im Vergleich zu den übrigen 63 Patienten lagen zum Einschlusszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede in der EF und im LVEDD vor (28,4% vs. 29,8% und 68,2mm vs. 66,9mm). In beiden Gruppen hatten sich die echokardiographischen Parameter zum Follow-up-Zeitpunkt signifikant verbessert und waren nun in beiden Gruppen im Mittel gleich groß (44,1 und 43,4% sowie 61,5 und 61,5mm). Das NYHA-Stadium jedoch war zu beiden Zeitpunkten in der Gruppe der initial dekompensierten Patienten signifikant schlechter als in der Gruppe der nicht dekompensierten Patienten (2,5 vs. 2,2 und 1,9 vs. 1,6).

Sogar im Vergleich zu den sieben Patienten, die niemals ein schlechteres NYHA-Stadium als 1 hatten (Erstsymptome: einmal Herzrasen, einmal Angina pectoris, einmal Leistungsknick, bei den übrigen vier Patienten handelte es sich um einen Zufallsbefund) war der Krankheitsverlauf der initial dekompensierten Patienten nicht ungünstiger. Die mittlere EF und der mittlere LVEDD der sieben Patienten ohne Symptome der Herzinsuffizienz waren zwar zum Anfangszeitpunkt mit 36,7% und 62,1mm signifikant besser als bei den dekompensierten Patienten (28,4% und 68,2mm), zum Follow-up-Zeitpunkt aber war die mittlere EF nun mit 41,3% sogar schlechter als die der dekompensierten Patienten von 44,1% (nicht signifikant).

Das ereignisfreie Überleben im ersten Krankheitsjahr war bei den 91 initial dekompensierten Patienten und den übrigen 63 Patienten gleich (93,4% und 93,7%). Die 1-Jahresüberlebensrate der sieben Patienten ohne Herzinsuffizienzsymptome war mit 100% sogar noch etwas besser. Signifikant waren die Unterschiede jedoch nicht. Die gleiche Beobachtung machten Diaz et al. [37]. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen 145 Patienten aus den Jahren 1962-1982 mit initialer Dekompensation und 24 Patienten ohne Dekompensation bei Diagnosestellung.

Während also eine kardiale Dekompensation zu Krankheitsbeginn nicht mit einem schlechteren Verlauf assoziiert ist, zeichnet sich bei Patienten, die

während des Untersuchungszeitraumes eine kardiale Dekompensation erlitten, ein schlechterer klinischer Verlauf ab.

Bei 8 Patienten (5,2%) kam es zu insgesamt 13 stationären Aufenthalten aufgrund von kardialen Dekompensationen, ein Patient verstarb sogar im Rahmen einer prolongierten Dekompensation. Es stellen sich nun die Fragen, welche Patienten von kardialen Ereignissen, die zu Krankenhausaufenthalten führten, eher betroffen waren als andere und wieso diese Patienten einen ungünstigeren Krankheitsverlauf haben als die übrigen DCM-Patienten.

Wie im Ergebnisteil berichtet, waren alle dekompenzierten Patienten männlich, etwas jünger als die nicht dekompenzierten Patienten (41,0 vs. 45,6 Jahre) und hatten einen größeren fDCM-Anteil (28,6% vs. 19,4% n.s.). Die Verteilung der Ätiologie war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, ebenfalls lagen keine signifikanten Unterschiede im Anteil von Vorhofflimmern und LSB vor.

Rückblickend fiel auf, dass der mittlere LVEDD der im Verlauf dekompenzierten Patienten bereits zum Einschlusszeitpunkt mit im Mittel 74,1mm signifikant schlechter war als der mittlere LVEDD der nicht-dekompenzierten Patienten mit im Mittel 67,3mm. Bis zum Follow-up-Zeitpunkt verringerte sich der LVEDD dieser dekompenzierten Patienten nur geringfügig auf 72,4mm, während sich der LVEDD der nicht-dekompenzierten Patienten auf 61,0mm verbesserte. Nun lagen ebenfalls wieder signifikante Unterschiede im LVEDD vor. Demgegenüber war die initiale LV-EF der im Verlauf dekompenzierten Patienten nicht schlechter als die EF der nicht dekompenzierten Patienten. Selbst Patienten mit einer $EF \leq 25\%$ fanden sich prozentual vermehrt in der Gruppe der Patienten, die nicht dekompenzierten. Dennoch war die Entwicklung der EF bei den Patienten mit Dekompensationen wieder deutlich schlechter, da sie sich von im Mittel 36,6% auf 35,6% verringert hatte (n.s.), während sich die EF der übrigen Patienten von 29,0% auf 44,2% verbesserte ($p < 0,001$).

In unserer Untersuchung lässt sich also nicht aus der EF, wohl aber aus einem schlechten LVEDD ein Risiko für kardiale Dekompensationen ableiten. Die Patienten mit kardialen Dekompensationen verbesserten sich im ersten Jahr nicht deutlich in der Herzleistung. Sie hatten zu einem signifikant höheren Anteil ICDs implantiert bekommen (62,5% vs. 27,7%) und eine mit 87,5%

schlechtere ereignisfreie 1-Jahresüberlebensrate als die übrigen Patienten mit 93,5%.

Im Gegensatz zu unserer Untersuchung zeigen Untersuchungen der Literatur einen höheren Anteil von Patienten mit kardialen Dekompensationen. In einer von Agarwal et al. [2] durchgeführten Untersuchung hatten 56,6% der Patienten mindestens einen Krankenhausaufenthalt aufgrund von kardialen Dekompensationen innerhalb von 4 Jahren, in einer von Nishii et al. [131] durchgeführten Untersuchung hatten 27,7% der DCM-Patienten 17 Monate nach einer erstmaligen Dekompensation eine weitere Dekompensation erlitten und bei Shiina et al. [151] kam es bei 15% der Patienten zu Dekompensationen.

Ebenso wie in unserer Untersuchung hatten auch bei Agarwal et al. [2] und bei Nishii et al. [131] ungefähr die Hälfte der im Verlauf dekompenzierten Patienten mehrere Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardialen Dekompensationen. Diese Patienten blieben also nach einer ersten Dekompensation im Krankheitsverlauf keineswegs „stabil“.

Als Ursache für die kardialen Dekompensationen finden Agarwal et al. [2] bei 14% der Patienten eine neu aufgetretene Arrhythmie. Aus unserer Untersuchung hatte ebenfalls ein Patient (12,5%) eine Arrhythmia absoluta entwickelt, was in Zusammenhang mit der deutlich reduzierten Pumpfunktion auch zur Dekompensation geführt haben könnte. Bei 21% der Patienten konnten Agarwal et al. [2] die Dekompensation auf eine Medikamentenincompliance zurückführen, was in unserer Studie nicht explizit untersucht wurde, aber unwahrscheinlich ist, da keiner der dekompenzierten Patienten und nur zwei Patienten aus der Gesamtgruppe die zum Einschlusszeitpunkt laufende Herzinsuffizienztherapie zum Follow-up-Zeitpunkt nicht mehr einnahmen. Unklar bleibt, ob die Medikamente ärztlicherseits oder seitens der beiden Patienten selbst abgesetzt wurden (z.B. aufgrund der guten Verbesserung der Herzleistung?). Die zwischenzeitlich dekompenzierten Patienten hatten alle zum Follow-up-Zeitpunkt eine Herzinsuffizienzmedikation aus einem Betablocker und einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker. Für den verstorbenen Patienten ist nicht bekannt, welche Therapie zuletzt durchgeführt worden war. Interessanterweise hatte die Hälfte der dekompenzierten Patienten initial statt einer Kombinationstherapie aus einem Betablocker und einem ACE-

Hemmer/AT1-Blocker nur eine Monotherapie. Vielleicht birgt die Monotherapie ein gewisses Risiko für eine Dekompensation.

In unserer Untersuchung kann einzig ein signifikant erweiterter LVEDD als Hinweis auf einen schlechteren klinischen Verlauf mit weiteren kardialen Dekompensationen gesehen werden. Interessanterweise wird dies von der von Nishii et al. [131] durchgeführten Untersuchung nicht bestätigt, wo zwischen den Patienten mit und ohne weiteren Dekompensationen zum Erstuntersuchungszeitpunkt keine Unterschiede in EF und LVEDD bestanden.

Die niedrige Hospitalisationsrate von 5,2% in unserer Untersuchung kann zum einen durch den kurzen Untersuchungszeitpunkt von nur einem Jahr erklärt werden, womöglich würden bei einer Weiterführung der Studie ebenfalls noch weitere Dekompensationen auffallen. Andererseits war in unserer Untersuchung insgesamt eine deutliche Verbesserung von EF und LVEDD aufgefallen, so dass kardiale Dekompensationen unwahrscheinlicher werden. Dies ist einerseits sicherlich auf die bereits von DiLenarda et al. [36] gezeigte Herzinsuffizienztherapie mit Betablockern und ACE-Hemmern bzw. AT1-Blockern zurückzuführen, welche bei uns konsequent durchgeführt wurde, andererseits kann eine engmaschige Anbindung der Patienten bei ambulanten Kardiologen oder einer Herzinsuffizienzambulanz durch kurzfristige Anpassung der Medikamente bei Veränderungen der Herzleistung kardiale Dekompensationen vermeiden. Keine dieser Untersuchungen haben die Häufigkeit des ambulanten Kontaktes zu Kardiologen untersucht.

4.1.6. Die Rolle von ICD- und CRT-Implantationen und plötzlicher Herztod

Neben der kardialen Dekompensation ist der plötzliche Herztod eine der kardialen Todesursachen. Der plötzliche Herztod wird auf maligne Herzrhythmusstörungen zurückgeführt (Luu et al. [90], Tamburro et al. [158], Zipes et al. [175]) und macht bei DCM-Patienten 28% (8-51%) der kardialen Todesursachen aus (Tamburro et al. [158], Dec et al. [31]). Nachdem die großen Studien MADIT und MADIT II eine Reduzierung des plötzlichen Herztodes durch Implantationen von ICDs (Implantable Cardioverter Defibrillator) bei KHK-Patienten nachgewiesen haben (Moss et al. [127, 129]), konnte die DEFINITE-Studie (Kadish et al. [75]) auch für DCM-Patienten einen

Benefit bei prophylaktisch implantiertem ICD nachweisen. Auch die SCD-HeFT-Studie konnte eine Reduzierung der Mortalität durch ICD's im Vergleich zu Amiodaron oder Placebo nachweisen. Diese Reduzierung betraf Patienten mit DCM sogar deutlicher als Patienten mit ischämiebedingter Herzinsuffizienz (Bardy et al. [8]).

Mittlerweile besteht auch bei DCM-Patienten neben der sekundärprophylaktischen ICD-Implantation (Level of Evidence A) eine Klasse-1-Indikation zur primärprophylaktischen Implantation bei einer EF<30-35% und einem NYHA-Stadium 2-3 (Level of Evidence B) und eine Klasse 2b-Indikation bei einer EF<30-35% und einem NYHA-Stadium 1 (Zipes et al. [175], Dickstein et al. [38]).

Zu Beginn unserer Untersuchung lagen diese eindeutigen Indikationsklassen in Deutschland noch nicht vor. Vielmehr hielt die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie in ihrem Positionspapier 2003 zu kardialer Resynchronisierungstherapie (Stellbrink et al. [155]) ICD und CRT-Implantationen zwar grundsätzlich sinnvoll, konnte aber aufgrund nicht ausreichender Datenlage keine Indikationsklasse erstellen. Auch 2006 fand sich in den deutschen Leitlinien (Jung et al. [74]) noch keine Indikationsklassenbestimmung, sondern die ICD-Implantation blieb der „individuellen Entscheidung“ überlassen. Erst 2009 wurden die deutschen Leitlinien den 2008 veröffentlichten ESC-Leitlinien angeglichen (Hoppe et al. [69]).

Auch wenn in den Leitlinien der LVEDD oder stattgehabte nicht-anhaltende VT's unberücksichtigt bleiben, konnten Grimm et al. [59] zeigen, dass bei DCM-Patienten mit nicht-anhaltenden VT's im Langzeit-EKG das Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen sowohl bei einer EF $\leq 30\%$ als auch bei einem LVEDD $\geq 70\text{mm}$ erhöht ist. Ebenfalls konnten Grimm et al. [60] zeigen, dass das Auftreten von adäquaten Schockabgaben bei Patienten mit prophylaktisch implantiertem ICD dem von Patienten mit ICD-Implantationen aufgrund von Synkopen oder anhaltender VT weitgehend entspricht und in einem Follow-up-Zeitraum von im Mittel 3 Jahren bei 35% der Patienten aufgetreten war. Auch Zecchin et al. [171] stellten ein Auftreten von antitachykarden Therapieereignissen innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 21 bzw. 33 Monaten bei 63% der prophylaktisch implantierten Patienten und bei 48% der aufgrund von Synkopen oder VTs implantierten Patienten fest. Das höchste

Auftreten von adäquaten antitachykarden Therapieereignissen fand sich bei Patienten mit reduzierter EF $\leq 30\%$ und erweitertem LVEDD $\geq 70\text{mm}$, nicht jedoch bei Patienten mit reduzierter EF und nicht-anhaltenden VTs oder Patienten mit erweitertem LVEDD und nicht-anhaltenden VTs.

11 der von uns untersuchten Patienten hatten zum Einschlusszeitpunkt bereits einen implantierten ICD, weitere 33 Patienten hatten bis zum Follow-up-Zeitpunkt einen ICD erhalten. Bei einem Patienten war ein Defibrillator nach zwischenzeitlicher Implantation aufgrund von Komplikationen wieder explantiert worden, dieser Patient wird nachfolgend zu der Gruppe der Patienten ohne ICD gezählt. Insgesamt lag also bei 28% der Patienten ein implantierter ICD vor. Bei 4 von diesen Patienten waren bis zum Follow-up-Zeitpunkt 5 Ereignisse eines adäquaten antitachykarden Therapieereignisses detektiert worden. Dies waren 2 Schockereignisse und 3 Episoden antitachykarden Pacings bei anhaltender VT. Die Ereignisrate liegt damit bei 11,4% und trat bei 9% der Patienten auf. Die bereits genannten Untersuchungen geben deutlich höhere Ereignisraten an: während Grimm et al. [60] innerhalb von im Mittel 36 Monaten bei 35% der Patienten Therapieereignisse fanden, traten solche bei Zecchin et al. [171] bei 63% der Patienten mit primärprophylaktischen ICD's innerhalb von 21 Monaten und bei 48% der Patienten mit sekundärprophylaktische ICD's innerhalb von 33 Monaten auf. Karaoguz et al. [77] fanden Therapieereignisse bei 58% der Patienten mit sekundärprophylaktischen ICD-Implantationen in 39 Monaten. In diesen genannten Untersuchungen war jedoch nicht nur der Untersuchungszeitraum deutlich länger als in unserer Untersuchung, sondern auch die Implantation fand zu einem weit fortgeschritteneren Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf statt als in unserer Untersuchung: bei Grimm et al. [60] wurden die ICD's im Mittel erst 3 Jahre nach Erkrankungsbeginn implantiert und bei Zecchin et al. [171] erst vier Jahre nach Diagnosestellung. Die deutlich höheren Ereignisraten können wahrscheinlich auch darauf zurückgeführt werden, dass plötzliche Herztode vermehrt in späteren Erkrankungsstadien auftreten (Gregori et al. [56], Saxon et al. [150], Zecchin et al. [172]). In unserer Untersuchung lagen Diagnosestellung und Implantationsdatum nicht länger als 14 Monate auseinander, im Mittel wurde bereits 3,5 Monate nach Diagnosestellung ein ICD implantiert. Also ist die geringe Ereignisrate in unserer Untersuchung möglicherweise auf das frühzeitige Implantieren

zurückzuführen. Insofern wäre also bei Weiterführung dieser Untersuchung mit dem Auftreten von weiteren Ereignissen zu rechnen. Interessanterweise beobachteten Karaoguz et al. [77], dass das erste Therapieereignis im Mittel nach 15,5 Monate nach Implantation auftrat, was also übertragen auf unsere Untersuchung außerhalb des Untersuchungszeitraumes liegen würde.

In unserer Untersuchung hatten ICD-Patienten initial eine mit im Mittel 26,1% (10-43%) signifikant schlechtere EF als nicht-ICD-Patienten mit im Mittel 30,1% (6-48%). Dies ist entsprechend der Implantationskriterien zu erwarten gewesen. Weiterhin fanden sich in unserer Untersuchung bei den ICD-Patienten ein signifikant schlechterer initialer LVEDD (im Mittel 70,0mm (51-90mm) vs. im Mittel 66,7mm (53-88mm)) und ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit LSB (38,6% vs. 17,3%). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatte sich zwar auch die Herzleistung der ICD-Patienten signifikant gebessert, EF (37,0%) und LVEDD (64,5mm) lagen jedoch weiterhin signifikant unter den Parametern der Patienten ohne ICD (EF 46,8%, LVEDD 60,3mm). Die ICD-Implantation war also generell bei den schwerer erkrankten Patienten erfolgt, von denen auch ein schlechterer Verlauf mit einem höheren Risiko für kardiale Dekompensationen oder malignen Herzrhythmusstörungen zu erwarten wäre. Unter den ICD-Patienten hatten die Patienten mit Therapieereignissen einen deutlich größeren mittleren LVEDD mit 74,5mm als Patienten ohne Therapieereignis mit 69,5mm, was ebenfalls in der Literatur beschrieben wird (Zecchin et al. [171] und Grimm et al. [59]). Aufgrund der kleinen Untersuchungsgruppe erreichen diese Unterschiede jedoch keine Signifikanz.

Ein plötzlicher Herztod ist bei keinem der Patienten mit implantierten ICD während des Untersuchungszeitraumes aufgetreten. In der Gruppe der Patienten ohne ICD ist es zu einem plötzlichen Herztod (frustrane Reanimation bei Asystolie) und einem Tod bei hypoxischem Hirnschaden nach dokumentiertem Kammerflimmern gekommen. Weitere zwei Patienten waren in dieser Gruppe verstorben, wobei eine Todesursache trotz umfassender Bemühungen weiterhin unklar ist und der andere Patient Suizid beging. Eine Patientin aus der Gruppe der ICD-Patienten verstarb im Rahmen eines prolongierten Herzversagens, ein anderer Patient hatte eine Herztransplantation erhalten. Somit liegt die Sterberate unter Einbeziehung der Herztransplantation in der Gruppe der Patienten mit ICD bei 4,7% und in der

Gruppe ohne ICD bei 3,8%. Die ereignisfreie Überlebensrate entspricht bei Patienten mit ICD 86,0%, bei Patienten ohne ICD 95,5%.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprechend NYHA-Stadium 3-4 aufgrund einer DCM oder KHK konnten Bristow et al. [17] in der COMPANION-Studie zeigen, dass das Mortalitätsrisiko und eine Rehospitalisierung wegen kardialen Dekompensationen um 35% durch einen CRT-Schrittmacher (CRT) und um 40% durch einen CRT mit Defibrillator (CRT-D) gesenkt werden konnte. Auch Cleland et al. [24] zeigten in der CARE-HF-Studie, dass die Mortalität im Vergleich zur rein medikamentösen Behandlung durch eine Resynchronisierungstherapie gesenkt werden kann. Dabei fiel auch eine signifikante Verbesserung der EF und des LVESV-Index auf.

Der Frage, ob eine Resynchronisierungstherapie mit Defibrillator im Vergleich zu einer reinen ICD-Therapie die Mortalität weiter senken kann, gingen die Macher der Studien MADIT-CRT (Moss et al. [128]) und RAFT (Tang et al. [159]) nach. Während in der MADIT-CRT-Studie Patienten mit NYHA-Stadium 1-2 eingeschlossen wurden, hatten die Patienten der RAFT-Studie NYHA-Stadien von 2-3. Beide Untersuchungen zeigten eine signifikante Reduzierung der Mortalität und der kardialen Dekompensationen durch eine CRT-D-Behandlung. Die initiale mittlere EF der Patienten der MADIT-CRT-Untersuchung hatte sich im Mittel um 3% bei den ICD-Patienten und im Mittel um 11% (signifikant deutlicher) bei den CRT-D-Patienten verbessert.

Nachdem die ESC-Leitlinien für DCM-Patienten 2008 eine Klasse-1-Indikation (Level of Evidence A) zur CRT/CRT-D-Implantation für Patienten mit NYHA-Stadium 3-4, $EF \leq 35\%$ und QRS-Komplex $\geq 120\text{ms}$ aussprachen (Dickstein et al. [38]), wurden diese 2010 für Patienten mit NYHA-Stadium 2, $EF \leq 35\%$ und QRS-Komplex $\geq 150\text{ms}$ ergänzt (Dickstein et al. [39]). Diese Stellungnahme des ESC wurde 2012 von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen und gibt nach wie vor den aktuellen Kenntnisstand wieder (Israel et al. [72]). Noch zu Beginn unserer Untersuchung wurde in Deutschland bei Herzinsuffizienzpatienten mit einer $EF \leq 35\%$, einem QRS-Komplex $> 150\text{ms}$ und einem NYHA-Stadium 3-4 eine CRT-Implantation empfohlen, allerdings ohne dass eine Indikationsklasse genannt werden konnte (Stellbrink et al. [155]).

In unserer Untersuchung fiel auf, dass die CRT-Patienten eine signifikant schlechtere EF von im Mittel 23,2% hatten als die übrigen Patienten mit im Mittel 29,9% und einen signifikant schlechteren LVEDD von im Mittel 71,1mm (übrige Patienten im Mittel 67,1mm). Zum Follow-up-Zeitpunkt war es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung von EF und LVEDD gekommen (mit CRT: EF 39,8%, LVEDD 63,9mm; ohne CRT: EF 44,9%, LVEDD 61,1mm). Die EF der CRT-Patienten blieb weiterhin schlechter als die EF der übrigen Patienten, aber dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Möglicherweise hätten die CRT-Patienten ohne die Resynchronisierungstherapie keine so gute Verbesserung der Herzleistung erreicht. Trotz der initial schlechteren Herzleistung der CRT-Patienten war die Mortalität mit 4,5% (CRT-Patienten) und 4,0% (Patienten ohne CRT) im ersten Jahr nach Diagnosestellung gleich. Von den CRT-Patienten waren drei im Untersuchungsjahr zum Teil mehrfach kardial dekompensiert, dieser Anteil ist signifikant ($p=0,05$) höher als unter den übrigen Patienten. Bei allen dekompensierten CRT-Patienten war die Resynchronisierungstherapie vor den Dekompensationen begonnen worden, nur ein Patient war bereits vor CRT-Implantation dekompensiert und anschließend noch zweimal. Bei diesen drei Patienten konnte die Hospitalisierungsrate also nicht gesenkt werden, jedoch hat der CRT möglicherweise bei den übrigen CRT-Patienten kardiale Dekompensationen verhindert.

Unter den ICD-Patienten (mittlere EF 26,1%) hatten die Patienten mit gleichzeitiger Resynchronisierungstherapie nochmals eine schlechtere EF von im Mittel 22,3%, während die übrigen ICD-Patienten eine signifikant bessere EF von 28,6% hatten. Der LVEDD war mit 71,4mm und 69,1mm gleich schlecht. Zum Follow-up-Zeitpunkt war es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung der EF gekommen (CRT-D: 36,0%, ICD: 38,4%): nun hatte sich die EF in beiden Gruppen einander angeglichen. Durch den CRT-D konnten sich wie in der MADIT-CRT-Studie diese Patienten also ausgehend von einer sehr reduzierten EF deutlich verbessern, und zwar bei uns um über 80%. Insbesondere fällt die starke Verbesserung gegenüber den ICD-Patienten auf, die sich demgegenüber „nur“ um fast 40% verbessert hatten ($p\Delta EF=0,027$). Die Hospitalisierungsrate wegen kardialen Dekompensationen war in beiden Gruppen gleich und konnte somit nicht durch den CRT-D im Vergleich zum

reinen ICD gesenkt werden. Unklar ist, ob bei diesen Patienten weitere Dekompensationen aufgetreten wären, wenn sie keinen CRT-D erhalten hätten. Auch die Mortalitätsrate und die Rate an antitachykarden Therapieereignissen sind nicht unterschiedlich.

In unserer Untersuchung haben also diejenigen Patienten, die initial die schlechtesten mittleren EFs aufwiesen, einen ICD, CRT oder CRT-D erhalten. Trotz den initial schlechten Herzleistungsbedingungen konnten durch die Resynchronisierungsbehandlungen deutliche Verbesserungen der EF mit zum Teil Angleichen an die Leistung der anderen Patienten erzielt werden. Diese Beobachtung bestätigt die bereits in der Literatur beschriebene Pumpfunktionsverbesserung (Moss et al. [128]). Eine signifikante Reduzierung der Mortalität oder der Rehospitalisierungen konnten wir nicht beobachten, allerdings ist es möglich, dass die hier sehr niedrige Rate ohne CRT/CRT-D-Therapie deutlich schlechter ausgefallen wäre.

4.2. Mortalität und kardiale Ereignisse

4.2.1. Mortalität

In unserem Untersuchungszeitraum von im Mittel 14,3 Monaten (7-24 Monate) verstarben 5 Patienten und ein Patient hatte eine Herztransplantation erhalten. Unter der Annahme, dass ohne stattgefundene Transplantation der Patient verstorben wäre, werden Herztransplantationen von vielen Untersuchungen als Endpunkt gewertet (Julliere et al. [73], Matsumura et al. [113], Di Lenarda et al. [36]). Unter Einbeziehung der Transplantation in die Mortalitätsrate überlebten 95,9% aller Patienten in unserer Untersuchung. Vereinfachend wird von einer 1-Jahresüberlebensrate von 95,9% gesprochen. Wie aus Tabelle 24 ersichtlich, liegt die hier festgestellte 1-Jahresüberlebensrate deutlich höher als in älteren Untersuchungen und ähnelt Überlebensraten neuerer Untersuchungen. Während in Untersuchungen aus den 60er bis 80er Jahren noch 5-Jahresüberlebensraten zwischen 30% und 40% und 1-Jahresüberlebensraten bis 75% festgestellt wurden (Diaz et al. [37], Fuster et al. [52], Di Lenarda et al. [36]), fällt bei Untersuchungen aus den 90er Jahren die deutliche Verbesserung mit 1-Jahresüberlebensraten über 90% und 5-Jahresüberlebensraten von 70-90% auf (Matsumura et al. [113], Azuma et al. [6], Di Lenarda et al. [36], Agarwal et al. [2], Miura et al. [121]).

Die deutlich verbesserte Mortalität fällt, wie bereits in Kapitel 4.1.3. besprochen, zeitgleich mit der Veränderung der Herzinsuffizienztherapie mit dem Einsatz von Betablockern und ACE-Hemmern/AT1-Blocker auf. So führen Di Lenarda et al. [34, 36, 35], Matsumura et al. [113], Azuma et al. [6] und Manolio et al. [108] die verbesserte Mortalität der DCM-Patienten auf eine frühere Diagnosestellung und auf bessere Behandlungsmethoden zurück. Eine weitere mögliche Erklärung zu den deutlich geringeren Überlebensraten in früheren Zeiten liefern Dec et al. [31]: da sich ältere Studien eher auf retrospektive Krankenhausdaten stützen, wurden vermehrt schwerer erkrankte Patienten erfasst und in die Studien einbezogen. Neuere populationsbasierte Studien könnten demgegenüber umfassendere Daten liefern und auch Patienten in weniger schweren Krankheitsstadien oder früheren Krankheitsstadien erfassen.

Aus dem Rahmen fällt eine 1997 veröffentlichte Untersuchung von Julliere et al. [73], die eine mit 74% deutlich schlechtere 1-Jahresüberlebensrate zeigte, als andere Vergleichsstudien der 90er Jahre. Hier jedoch spielen die Auswahl der Patienten und der Einschlusszeitpunkt eine Rolle. 30 der 62 Patienten hatten einen hohen Alkoholkonsum. Eventuell führten diese Patienten aufgrund einer Medikamentenincompliance keine optimale Therapie durch oder schädigten ihr Herz durch den persistierenden Alkoholgebrauch weiter, so dass deren Krankheit ungünstiger verlief.

Weiterhin begann die Untersuchung nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, sondern im Mittel erst 12 Monate (bis zu 84 Monate) später, so dass Patienten erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erfasst wurden.

Insbesondere die Beobachtung von Diaz et al. [37] und Fuster et al. [52], dass die meisten Todesfälle in den ersten zwei Jahren der Erkrankung auftreten, lässt für unsere Patienten einen besonders erfreulichen weiteren Verlauf erwarten. Allerdings sind diese Beobachtungen nicht unumstritten (Komajda et al. [86], Ikram et al. [71]) und betreffen Untersuchungen vor den 90er Jahren.

In die Berechnung der Überlebensraten wurden in unserer und in anderen Untersuchungen, wie z.B. bei Miura et al. [121], Todesursachen nicht kardialer Genese und unbekannte Todesursachen miteinbezogen. Berücksichtigt man die rein kardialen Todesfälle, so fällt ebenfalls in der Literatur auf, dass im Laufe

Autor, Publikationsdatum	Diagnose	Untersuchungs- zeitraum	Diagnosestellung (Jahr)	1-Jahresüber- lebensrate	5-Jahresüber- lebensrate	Anteil kardialer Todesfälle
Eigene Untersuchung	DCM	2001-2008	2001-2008	95,9%		75% der bekannten Todesfälle
Miura et al. 2008	DCM*	1999-2004	bis 1998 in 1998		75,7% 78,6%	73% der bekannten Todesfälle
Matsumura et al. 2006	DCM	1982-2004	1982-1989 1990-2002	83 %* 93 %*	61 % 80 %	77% der bekannten Todesfälle
Agarwal et al. 2000	idiopathische DCM*	1992-1998	bis 1994	94%	76%	74%
Azuma et al. 1999	DCM	1983-1997	vor 1989 ab 1990	95 %* 97 %*	62,3 % 90 %	89% 75%
Juilliere et al. 1997	idiopathische DCM*	1990-1994	1990-1992	74%		
Di Lenarda et al. 1994	DCM*	1978-1993	1978-1982 1983-1987 1988-1992	75 %** 90 %** 95 %**	40% 65 %**	
Sugrue et al. 1992	idiopathische DCM	1975-1989	1975-1984	95%	80%	
Diaz et al. 1987	DCM	1962-1982		72,2 %	42,6 %	fast alle
Fuster et al. 1981	DCM***	1960-1973	1,3 Jahre vor Studieneintritt	69 %	30 %	

Tabelle 24: Vergleich verschiedener Überlebensraten

*Diagnosestellung entsprechend der WHO-Kriterien 1980

**visuell den Kaplan-Meier-Kurven entnommen

***inklusive äthyltoxischer DCM, nach grippeähnlichem Infekt und nach rheumatischem Fieber. 42% der Patienten hatten keinen KHK-Ausschluss.

der Zeit die kardialen Todesfälle zurückgehen und der Anteil der nicht-kardialen Todesfälle ansteigt. Während in der von Diaz et al. [37] 1987 publizierten Untersuchung noch fast alle Patienten an einer kardialen Ursache verstarben, waren es bei Azuma et al. [6] vor 1989 89% und nach 1990 nur noch 75%. Bei Agarwal et al. [2] lag der Anteil ebenfalls bei 74%, bei Miura et al. [121] lag der Anteil der kardialen Todesfälle unter den bekannten Todesfällen bei 73% und bei Matsumura et al. [113] lag der Anteil der kardialen Todesfälle bei 77% unter den bekannten Todesfällen. In unserer Untersuchung waren ähnlich wie in der Literatur 75% der bekannten Todesfälle kardialer Genese. Unter Berücksichtigung aller, also auch der unbekannten Todesursachen, lag der Anteil der kardialen Todesfälle in unserer Untersuchung bei 60%, bei Miura et al. [121] bei 46% und bei Matsumura et al. [113] bei 79% unter den vor 1990 diagnostizierten und bei 48% unter den ab 1990 diagnostizierten Patienten.

Die Abnahme der Anzahl der kardialen Todesfälle liegt sicherlich nicht nur an einer besseren medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz, die zu längeren stabilen Verläufen, weniger kardialen Dekompensationen und daher auch zu weniger Todesfällen durch protrahiertes Herzversagen führt, sondern auch an dem vermehrten Einsatz von Schrittmachern und ICD's, welche Todesfälle durch bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen verhindern. Mit der Abnahme der kardialen Todesfälle können nun Patienten, die nun nicht an einer kardialen Ursache verstorben sind, durch andere Ursachen versterben (z.B. Unfälle, andere Erkrankungen, Suizid).

4.2.2. Kardiale Ereignisse

Im Krankheitsverlauf kann es zu kardialen Ereignissen, die lebensbeendend oder potentiell lebensbeendend sind, kommen (englisch: MACE, „major adverse cardiac event“). Da der Begriff „MACE“ nicht einheitlich definiert ist, werden in den verschiedenen Untersuchungen unterschiedliche Ereignisse unter „MACE“ subsumiert (Kip et al. [83]). Dies können beispielsweise alle Todesfälle, nur die kardialen Todesfälle, Herztransplantationen, Herzdekompensationen, arrhythmische Ereignisse, thrombembolische Ereignisse und insbesondere bei den Untersuchungen an KHK-Patienten Myokardinfarkte, Stentthrombosen und Revaskularisierungstherapien beinhalten. Die Vergleichbarkeit verschiedener Studien wird dadurch limitiert.

Um erkrankten Patienten eine Abschätzung ihres kardialen Risikos zu ermöglichen, ist es wichtig, kardiale Ereignisse je nach Untersuchungsaufbau klar zu definieren und Untersuchungen über kardiale Ereignisse durchzuführen. Während man an Hand der engmaschigen Kontrolle der Herzleistung das Risiko für kardiale Dekompensationen oder Tod durch Herzversagen abschätzen kann, treten arrhythmische lebensbedrohende Ereignisse plötzlich und unvermittelt auf. Daher ist es umso wichtiger, gefährdete Patienten rechtzeitig zu erkennen. Bislang konnte an den in Kapitel 4.1.6. genannten Studien gezeigt werden, für welche Patienten die Risiken durch prophylaktische ICD-Therapien oder durch Resynchronisierungstherapien gesenkt werden konnten.

Auch in unserer Untersuchung stellen wir uns die Frage, welche Patienten von kardialen Ereignissen betroffen sind und wie sich diese von den nicht betroffenen Patienten unterscheiden. Zu kardialen Ereignissen zählen wir Todesfälle (kardial und nicht kardial), Herztransplantationen und rhythmogene Ereignisse wie anhaltende ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern. Diese rhythmogenen Ereignisse sind in unserer Untersuchung durch Schockabgaben/adäquate antitachykarde Therapien entdeckt und behandelt worden. Mit dieser Definition lassen sich unsere Ergebnisse mit denen von Morgera et al. [126], Fauchier et al. [44] und Grimm et al. [58] vergleichen.

Kardiale Ereignisse traten in unserer Untersuchung bei 10 von 146 Patienten (6,8%) auf. Dies waren 5 Todesfälle, eine Herztransplantation und 4 arrhythmische Ereignisse mit Schockabgaben/adäquaten antitachykarden Therapien. Während bei Morgera et al. [126] in einem Untersuchungszeitraum von 7 Jahren 28,2% der Patienten ein kardiales Ereignis hatten und damit deren Rate unter Berücksichtigung des siebenfachen Untersuchungszeitraumes unter der Ereignisrate unserer Untersuchung liegt, hatten Untersuchungen von Fauchier et al. [44] und Grimm et al. [58] ähnliche Ereignisraten gezeigt wie unsere Untersuchung. Bei Fauchier et al. [44] hatten in einem etwa viermal so langen Untersuchungszeitraum etwas mehr als viermal so viele Patienten ein kardiales Ereignis (4,4 Jahre, 31,9% der Patienten), bei Grimm et al. [58] waren es in einem etwa viermal so langen Untersuchungszeitraum auch etwas mehr als viermal so viele Patienten (4,4 Jahre, 30,6% der Patienten). Unter Berücksichtigung der rein arrhythmischen Ereignisse und ohne Einbeziehung

von Tod durch Herzversagen oder Herztransplantationen fanden Hoffmann et al. [67] eine Ereignisrate von 14,1% in 15 Monaten, während Grimm et al. [59] in 33 Monaten eine Ereignisrate von 16% nachwiesen. Die rein arrhythmischen Ereignisraten von Fauchier et al. [44] und Grimm et al. [58] waren innerhalb von 53 bzw. 52 Monaten mit 13,8% und 13,4% gleich. In unserer Untersuchung waren nur 6 Patienten von 146 von einem arrhythmischen Ereignis betroffen (4,1%). Auch wenn sich einige Ereignisraten in diesen Studien ähneln, sofern man ein proportionales Auftreten der Ereignisse in Bezug auf den Untersuchungszeitraum voraussetzt, bleibt unberücksichtigt, dass die Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf gemacht wurden und wir explizit das erste Jahr nach Diagnosestellung untersuchten. Auch hatten wiederum andere Studien gezeigt, dass arrhythmische Ereignisse erst zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf vermehrt auftreten (Gregori et al. [56], Saxon et al. [150], Zecchin et al. [172]).

Die epidemiologischen, echokardiographischen und elektrokardiographischen Parameter der Patienten mit und ohne kardialen Ereignisse aus unserer Untersuchung werden in Tabelle 25 wiedergegeben.

	Patienten mit Ereignissen (n=10)	Patienten ohne Ereignisse (n=146)	p=
männlich	80%	76%	1,000
Mittleres Alter	42,6 Jahre	45,5 Jahre	0,419
Anteil fDCM	30%	19%	0,416
EF bei Einschluss	26,9 (n=10)	29,1 (n=143)	0,431
EF bei Follow-up	38,5 (n=4)	44,0 (n=119)	0,414
LVEDD bei Einschluss	70,2 (n=10)	67,5 (n=143)	0,270
LVEDD bei Follow-up	65,0 (n=4)	61,4 (n=112)	0,497
NYHA bei Einschluss	2,4 (n=10)	2,4 (n=143)	0,991
NYHA bei Follow-up	1,5 (n=4)	1,8 (n=134)	0,534
Vorhofflimmern bei Einschluss	10% (n=10)	13% (n=141)	1,000
LSB bei Einschluss	10% (n=10)	24% (n=143)	0,454

Tabelle 25: Parameter der Patienten mit und ohne kardiale Ereignisse.

In unserer Untersuchung fallen keine signifikanten Unterschiede zwischen den 10 Patienten mit Ereignissen und den 146 übrigen Patienten auf. Allerdings hatten retrospektiv gesehen die Patienten mit späteren kardialen Ereignissen bereits initial ein schlechteres NYHA-Stadium, eine schlechtere EF und einen größeren LVEDD. Eine Signifikanz ließ sich daraus nicht ableiten. Insofern konnten wir durch unsere Ergebnisse die Frage, was die Patienten mit und ohne Ereignisse unterscheidet, nicht zufriedenstellend klären und keine Risikofaktoren ableiten.

In der Literatur jedoch werden hierzu verschiedene prädiktive Faktoren beschrieben, durch die sich besonders gefährdete Patienten erkennen lassen. Einerseits spielt eine geringere Standardabweichung der Herzfrequenzvariabilität eine Rolle (Hoffmann et al. [67], Fauchier et al. [44]), andererseits weisen auch nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien im 24-Stunden-Langzeit-EKG insbesondere im Zusammenhang mit einer geringeren EF und einem erweiterten LVEDD auf ein erhöhtes Risiko hin (Grimm et al. [59, 60]). Morgera et al. [126] fanden als prädiktive Faktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ein verlängertes HV-Interval, häufige ventrikuläre Aktivität im EKG und eine reduzierte EF. Auch das Auftreten von Linksschenkelblöcken und Vorhofflimmern werden zur Risikobewertung kontrovers diskutiert. Während Morgera et al. [126] eine Assoziation von einer verlängerten QRS-Dauer und einem verlängerten HV-Intervall mit dem Auftreten von arrhythmischen Ereignissen fanden, ebenso wie Unverferth et al. [161] und Silvermann et al. [152], fanden Mancini et al. [107] und Diaz et al. [37] keinen Zusammenhang. Vorliegendes Vorhofflimmern war bei Unverferth et al. [161], Hofmann et al. [68] und Middleknauf et al. [120] mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert, nicht aber bei Diaz et al. [37] und VonOlshausen et al. [164].

Insgesamt besteht also momentan nur für die LV-EF ein weitgehender Konsens, dass eine reduzierte EF ein Risikofaktor für kardiale Ereignisse und den plötzlichen Herztod darstellt (Chugh et al. [21]). Alle anderen Parameter konnten immer nur von kleinen Untersuchungen bestätigt und von anderen widerlegt werden. Dies bedeutet für den klinischen Alltag, die Patienten engmaschig echokardiographisch und elektrokardiographisch nachzukontrollieren, auf Herzleistungsverschlechterungen entsprechend schnell

medikamentös zu reagieren und die Indikationen für ICD-Implantationen und Resynchronisierungstherapien zum frühzeitigen Zeitpunkt zu stellen.

4.3. Analyse verschiedener Subgruppen

4.3.1. Inflammatorische Kardiomyopathie und virale

Beteiligung

Um Patienten mit Herzinsuffizienz die optimale Therapie neben der gängigen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie zukommen zu lassen, ist die Kenntnis der ätiologischen Ursache unerlässlich. Zur Diagnosesicherung von Herzerkrankungen inklusive Herzmuskelerkrankungen ist die Koronarangiographie mit der Endomyokardbiopsie der Goldstandard (Cunningham et al. [28]) und für 14 klinische Szenarien in den ESC-Leitlinien beschrieben worden (Cooper et al. [25]). Die Endomyokardbiopsie wurde 2012 von der ESC nochmals nachdrücklich zur Diagnostik der Myokarditis als Goldstandard empfohlen (Caforio et al. [20]). Zum Nachweis einer entzündlichen Erkrankung des Myokards (Myokarditis) wurden 1986 die Dallas-Kriterien formuliert, wonach das lichtmikroskopisch gesehene histologische Vorhandensein oder Fehlen von Infiltraten und Myozytolyse für eine akute Myokarditis, Borderline-Myokarditis oder keine Myokarditis spricht (Aretz et al. [5]). Die Dallaskriterien sind mittlerweile nicht mehr zeitgemäß, da die Untersucherabhängigkeit zu Fehldiagnosen führen kann und vor allem virale Beteiligung oder Immunaktivität nicht berücksichtigt werden (Baughman et al. [10]), welche aber zur Diagnose der Myokarditis unerlässlich sind (Maisch et al. [94], Maisch et al. [101]). Daher hat die empfohlene immunhistochemische Untersuchung (Richardson et al. [143], Maisch et al. [102], Cooper et al. [25]) die Dallaskriterien abgelöst.

Die Myokarditis wurde zu unterschiedlichen Anteilen unter Patienten mit Herzmuskelerkrankungen diagnostiziert: Felker et al. 2000 9% [46], Pankuweit et al. 2003 33% [137], Mason et al. 1995 10% [111], Dec et al. 1985 67% [32]. Allerdings sind Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie nicht als zwei eigenständige Krankheitsbilder unabhängig voneinander zu sehen, sondern stehen miteinander in einem Zusammenhang. Bei im Mittel 21% der Patienten (0-52%) geht eine akute Myokarditis in eine DCM über (D'Ambrosio et al. [30]).

Nach dem Konzept von Liu et al. [89] verläuft dieser Übergang in drei Phasen. In der ersten kommt es durch den zytopathischen Effekt der Virusinfektion zur Myozytolyse und dadurch zur Fibrose- und Narbenbildung im Myokard. In der zweiten Phase kommt es zu einem chronischen Entzündungsprozess durch autoreaktive bzw. kreuzreagierende T- und B-Lymphozyten, die körpereigene Strukturen als viral verkennen. Dieser Prozess kann sich selbst unterhalten und auch nach Viruselimination fortlaufen, oder nach Abklingen der Inflammation eine DCM mit oder ohne Viruslast ausbilden (3.Phase). Um das jeweilige Stadium in der Pathogenese der DCM zu erfassen, können heutzutage genetische Profile von Endomyokardbiopsien erstellt werden, die klar die unterschiedlichen pathogenetischen Stadien voneinander unterscheiden können (Ruppert et al. [147, 145]).

Unter den vielfältigen Ursachen einer Myokarditis wie Viren, Pilze, Spirochäten, Parasiten, Systemerkrankungen wie Kollagenosen, Stoffwechselerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Medikamente, Toxine und physikalische Noxen (Feldman et al. [45]) spielen Viren eine besondere Rolle, so dass der Virusnachweis mittels PCR heute Standard ist (Maisch et al. [106, 96], Pankuweit et al. [137]). Während in der 80er und 90er Jahren vorwiegend Enteroviren und Adenoviren nachgewiesen wurden (Bowles et al. [15]), aber auch Echoviren, Influenza A und B-Viren, Zytomegalieviren (CMV) und Hepatitis-C Viren (Pankuweit et al. [136]), liegen heute Parvoviren B19 und Humanes Herpesvirus 6, aber auch Epstein-Barr-Viren und CMV am häufigsten vor (Mahrhold et al. [92], Kühl et al. [79], Maisch et al. [104], Pankuweit et al. [139, 137]). Die Abnahme der Häufigkeit von Adeno- und Enteroviren in den Untersuchungsgruppen spricht für einen Erregerwandel.

Nach Kenntnis der Ätiologie bzw. der Krankheitsphase bietet sich eine spezifische Therapie an: in der ersten Phase eine antivirale Therapie mit Immunglobulinen oder Interferonen (Maisch et al. [96, 100], McNamara et al. [115], Kühl et al. [80]) und in der zweiten Phase eine immunsuppressive Therapie (z.B. mit Prednisolon und Azathioprin) (Maisch et al. [100, 96], Caforio et al. [20], Frustraci et al. [50]).

In den vergangenen Jahren wurden die Diagnoserelevanz und die Therapieerfolge kontrovers diskutiert. Während Grogan et al. [61] und Felker et al. [46] keine prognostischen Unterschiede in den

Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit Myokarditis und DCM fanden, konnten Kindermann et al. [82] und Kanzaki et al. [76] das Vorliegen einer Inflammation eindeutig als einen schlechten prognostischen Faktor identifizieren, weshalb insbesondere hier eine spezifische Therapie sinnvoll sein könnte. Im Gegensatz dazu hatten in einer von Zimmermann et al. [173] durchgeführten Untersuchung gerade Patienten mit inflammatorischer DCM einen signifikant besseren Verlauf als Patienten mit DCM oder mit einem Virusbefall. Bezüglich der viralen Beteiligung hatte diese bei Kindermann et al. [82] und bei Kütke et al. [87] keinen Einfluss auf die Prognose, während bei Figulla et al. [47] bei DCM-Patienten eine Viruslast mit einer besseren Prognose assoziiert war. Eine Verschlechterung der Prognose durch einen Virusbefall fand sich bei Fujioka et al. [51], Why et al. [167] und Caforio et al. [19]. Auch der virale Genotyp scheint eine Rolle zu spielen, da sich bei Parvovirus B19-positiven Patienten je nach vorliegendem Genotyp die linksventrikuläre Funktion unterschied (Ruppert et al. [146], Kühl et al. [78]).

Wenn eine virale Beteiligung die Prognose und den klinischen Verlauf verschlechtert, ist es umso dringender, hier einen therapeutischen Behandlungsansatz zu finden. Dass sich der klinische Verlauf nach einer spontanen Viruselimination verbessert (Kühl et al. [81]), spricht umso mehr für die Relevanz einer therapeutischen Behandlung. Gute Ergebnisse erzielten hier Interferonbehandlungen (Kühl et al. [80]) und iv-Immunglobulinbehandlungen (Dennert et al. [33], Maisch et al. [98]).

Den Benefit einer immunsuppressiven Behandlung zeigten bereits Maisch et al. [105], die in einer kleinen Studie an 17 Patienten eine signifikante Verbesserung von EF und NYHA-Stadium bei Patienten mit akuter Myokarditis unter immunsuppressiver Behandlung im Vergleich zu nicht behandelten Patienten fanden. Auch Wojnicz et al. [168] und Frustaci et al. [50] beschrieben eine signifikante Verbesserung der echokardiographischen Parametern bei Patienten mit virusnegativer inflammatorischer DCM unter Prednisolon und Azathioprinbehandlung im Vergleich zu nicht behandelten Patienten. Bei Kindern mit Myokarditis detektierten Gagliardi et al. [54] einen deutlich besseren Verlauf mit einem hohen Anteil an linksventrikulärer Normalisierung unter Cyclosporin und Prednisolon-Therapie als bei Kindern mit DCM.

Entgegen den Ergebnissen der beschriebenen neueren Untersuchungen zeigte sich im Myocarditis Treatment Trial keine Prognoseverbesserung unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin und Kortison (Mason et al. [111]), jedoch war die mittlere EF der behandelten Patienten stärker angestiegen als die der nicht behandelten, wenn auch keine statistische Signifikanz erreicht worden war. In dieser Studie waren wieder die Dallaskriterien zugrunde gelegt worden und keine immunhistochemische Untersuchung oder eine Virussuche mittels PCR erfolgt. Auch begann die Behandlung z.T. nach bereits zweijähriger Krankheitsdauer, also in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium.

McNamara et al. [115] konnten keine Prognoseunterschiede oder Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen Patienten mit iv-Immunglobulintherapie und Patienten mit Placebobehandlung feststellen. Zwar war die Behandlung frühzeitig innerhalb der ersten sechs Monate nach Erkrankungsbeginn erfolgt, aber ein Virusnachweis war auch hier nicht erfolgt. Von den 10 Patienten mit histologisch nachgewiesener inflammatorischer DCM wurde der Krankheitsverlauf (5 mit Therapie, 5 mit Placebo) leider nicht gesondert verfolgt. Allen Patienten gemein war eine signifikante Verbesserung der mittleren EF auf im Mittel 41% nach 6 Monaten.

Die verschiedenen Ergebnisse der hier beschriebenen Untersuchungen beruhen auf unterschiedlichen Studiendesigns mit „historischen Mankos“. Durch die Zugrundelegung der Dallas-Kriterien (Grogan et al. [61], Mason et al. [111], McNamara et al. [115], Caforio et al. [19], Figulla et al. [47], Why et al. [167]) liegt die Möglichkeit der Fehldiagnose vor. Auch wurde eine Virusbelastung nicht oder nicht ausreichend berücksichtigt. Die virale Diagnostik umfasste nur diejenigen Virusarten, nach denen entsprechend der medizinischen Kenntnisse und diagnostischen Möglichkeiten zum Untersuchungszeitpunkt gesucht werden konnte.

In Kenntnis der ätiologischen Beteiligungen wurde in unserer Untersuchung eine genaue Unterteilung in Patienten ohne Inflammation und ohne Viruslast (DCM), Patienten ohne Inflammation, aber mit Virusbefall (virale DCM), Patienten mit Inflammation und ohne Viruslast (DCMi, inflammatorische DCM) und Patienten mit Inflammation und mit Virusbefall (virale Myokarditis) vorgenommen.

Die Gruppengröße war unterschiedlich: 54% der Patienten hatten eine DCM, 25% eine DCM mit Virusbefall, 11% eine inflammatorische Kardiomyopathie und 10% eine virale Myokarditis. Signifikante Unterschiede im klinischen Verlauf, gemessen an EF, LVEDD und dem NYHA-Stadium, bestanden nicht. Dennoch hatten Patienten mit viraler DCM zu beiden Untersuchungszeitpunkten die schlechteste EF gehabt und die geringste Verbesserung erzielt. Die beste EF zu beiden Zeitpunkten und die stärkste Verbesserung fanden sich unter Patienten mit DCM ohne Virusbefall. Patienten mit viraler DCM konnten eine gleich große Verbesserung erzielen, hatten jedoch zu beiden Zeitpunkten schlechtere mittlere EFs als DCM-Patienten. Möglicherweise gilt die Prognoseverschlechterung durch eine virale Beteiligung nur für DCM Patienten, während DCMi-Patienten durch die Viruslast zusätzliche Reparierungsmechanismen erhalten und sich dadurch besser verbessern können. Die kardiale Ereignisrate (Tod, Herztransplantation, antitachykardes Therapieereignis) ist unter DCM-Patienten mit Virusbefall doppelt so hoch wie bei DCM-Patienten ohne Virusbefall (11,1% vs. 5,3%), die Ereignisraten der DCMi-Patienten mit und ohne Virus betragen 5,9% und 6,7%. Statistisch signifikante Unterschiede liegen damit nicht vor, jedoch ist die Tendenz zum schlechteren Verlauf wieder unter Patienten mit viraler DCM zu sehen.

Durch die inhaltlich sinnvolle Aufteilung der Patienten in vier Untergruppen sind die statistischen Ableitungen unserer Ergebnisse leider durch die nun geringen Patientenzahlen, insbesondere in den Gruppen mit Inflammation, limitiert. Größere Untersuchungen mit mehr Patienten mit Inflammation sind indiziert, um genaueres über den Krankheitsverlauf in den vier verschiedenen Gruppen zu erfahren.

Hier müssen zwei Untersuchungen der Literatur hervorgehoben werden, die eine genaue Aufteilung nach der Ätiologie unter Berücksichtigung immunhistochemischer Ergebnisse und PCR vornehmen.

Die von Zimmermann et al. [173] durchgeführte Untersuchung von 2000-2002 umfasste 39 Patienten mit DCM, 33 mit inflammatorischer DCM und 10 Patienten mit viraler Beteiligung. Die einzige nachgewiesene Virusart war das Enterovirus. Die ersten Krankheitssymptome lagen im Mittel 3 Monate zurück. Nur 5 Patienten hatten eine zusätzliche ätiologiespezifische Therapie erhalten, nachdem sich bei diesen die klinischen Parameter nicht spontan verbessert

hatten. Statistische Aussagen zur Behandlung sind nicht zu ziehen. Die deutlichste Verbesserung und die beste mittlere EF zum Follow-up-Zeitpunkt hatten Patienten mit inflammatorischer DCM ohne Viruslast im Vergleich zu DCM-Patienten oder den Patienten mit Virusbefall. Dies steht im Gegensatz zu der Untersuchung von Kindermann et al. [82], wo ja gerade die inflammatorische DCM als prognostisch ungünstig galt. In unserer Untersuchung fand sich weder ein schlechterer noch ein besserer Verlauf in einer der beiden Gruppen, sondern die EF zum Follow-up-Zeitpunkt war bei Patienten mit inflammatorischer DCM und Patienten mit DCM ohne viraler Beteiligung gleich (44,5% und 44,6%). Kindermann et al. [82] untersuchten in der zweiten hervorzuhebenden Untersuchung von 1994-2007 180 konsekutive Patienten, von denen die Hälfte einen immunhistologischen Nachweis einer Inflammation hatten und auch der Anteil an viraler Beteiligung unter den Patienten mit und ohne Inflammation annähernd gleich groß war. Es hatten daher also wesentlich mehr Patienten als in unserer Untersuchung eine inflammatorische DCM (27% vs. 11%) oder eine virale Myokarditis (23% vs. 10%). Der Anteil an Patienten mit reiner DCM war deutlich kleiner als in unserer Untersuchung (27% vs. 54%) und der Anteil an Patienten mit einer viralen DCM (21% vs. 25%) geringfügig kleiner. Die Unterschiede sind interessant und vielleicht auf regionale Unterschiede zurückzuführen, da es sich sonst um vergleichbare Patientengruppen handelte (konsekutive Patienten im gleichen Untersuchungszeitraum) und beiden Untersuchungsgruppen die gleichen diagnostischen Möglichkeiten zur Verfügung standen. Die Überlebensrate nach einem Jahr lag zwischen 90% und 95%. Nach 5 Jahren hatten sich stärkere Unterschiede herausgestellt: Die Überlebensrate der Patienten mit inflammatorischer DCM betrug 63%, die der Patienten mit viraler Myokarditis 69%, die der DCM-Patienten 87% und Patienten mit viraler DCM hatten eine Überlebensrate von 95% (visuell entnommen aus Abbildung 3D). Eine positive Immunhistologie (nicht jedoch positive Dallas-Kriterien!) war ein Prädiktor für einen schlechteren Verlauf, ebenso ein initial schlechteres NYHA-Stadium und das Fehlen eines Betablockers in der Medikation. Erschreckend ist, dass trotz der verbesserten Prognosen nach einem fast fünfjährigen Untersuchungszeitraum fast ein Drittel der Patienten verstorben waren oder

eine Herztransplantation erhalten hatten. Vergleichende Ergebnisse nach einem 5-Jahreszeitraum unserer Patienten bleiben abzuwarten.

In unserer Untersuchung ist kein signifikant schlechterer Verlauf der Patienten mit inflammatorischer DCM im Vergleich zu den anderen Gruppen zu detektieren, sondern lediglich Tendenzen. Dies liegt möglicherweise an der konsequent durchgeführten ätiologiespezifischen Therapie. Bei Kindermann et al. [82] wurde keine solche durchgeführt, während in unserer Untersuchung 80% der Patienten mit Inflammation oder Virusbelastung eine spezifische Therapie erhalten hatten. Daher zeigt unsere Untersuchung den Krankheitsverlauf unter optimaler Herzinsuffizienzmedikation und zusätzlicher ätiologiespezifischer Therapie, statt eines von Medikamenten unbeeinflussten Krankheitsgeschehen. Auch dies spricht für den therapeutischen Benefit einer spezifischen Therapie. Da in keiner bekannten Untersuchung ein negativer Effekt einer spezifischen Therapie beschrieben worden ist, muss davon ausgegangen werden, dass die Krankheitsverläufe ohne Therapie gleich oder schlechter gewesen wären, keinesfalls aber besser. Vermutlich hätten sich unsere Ergebnisse ohne Behandlung mit denen von Kindermann et al. [82] gedeckt.

Weder die vermehrt dokumentierten erfreulichen Krankheitsverläufe noch die beschriebenen Spontanheilungsverläufe in akuter und fulminanter Myokarditis (Dec et al. [32], Maisch et al. [97], Bossone et al. [14], McCarthy et al. [114]) sollten zu einer abwartenden Haltung verführen. Da gegenwärtig nicht vorhergesehen werden kann, für welche Patienten sich ein günstiger oder ein weniger günstiger Verlauf entwickeln wird, ist zügige Diagnostik und ein optimales Therapieangebot für jeden Patienten geboten.

4.3.2. Vergleich familiäre DCM mit nicht-familiärer DCM

Bei einigen Patienten mit DCM liegt die Ursache der Erkrankung an einer genetischen Prädisposition. Heutzutage geht man davon aus, dass der Anteil familiärer Formen der DCM 20-35% (Hershberger et al. [65]) ausmacht. Während in älteren Studien der Anteil an familiärer DCM-Patienten sehr gering war (Fuster et al. 1981 2% [52]), wurden in den 90er Jahren ein Anteil von bis zu 65% (Mestroni et al. [117]) festgestellt. Einhergehend mit einer erhöhten Aufmerksamkeit für familiäre DCM hatte sich ein methodischer Wandel gezeigt. Nun wurden nicht mehr retrospektive Untersuchungen wie bei Fuster et al. [52]

durchgeführt, sondern prospektive Untersuchungen, bei denen Familienangehörige explizit zur Diagnostik einbestellt wurden, wie bei Mestroni et al. [117]. Diese boten in einer 1999 veröffentlichten Untersuchung 350 DCM-Patienten ein Familienscreening an. Nur 60 Familien nahmen dies in Anspruch, wovon sich bei 39 Familien eine familiäre DCM und bei 21 eine sporadische Form der DCM herausstellte. Hieran ist die erhöhte Bereitschaft zur Studienteilnahme bei Patienten mit (zuerst nur vermuteter) familiärer DCM zu sehen. Eine 2011 veröffentlichte Metaanalyse der bekannten bis 2010 veröffentlichten Untersuchungen zeigte einen Anteil familiärer DCM von 23% (Petretta et al. [140]). Die Ergebnisse der Literatur werden von den Ergebnissen unserer Untersuchung bestätigt, in der gemäß den europäischen Leitlinien zur familiären DCM (Mestroni et al. [116]) ein entsprechendes Familienscreening durchgeführt wurde. Dieses ergab bei 28 Patienten (18,2%) eine familiäre DCM und bei 113 Patienten (73,4%) eine sporadische Form. Bei 13 Patienten (8,4%) konnte aus verschiedenen Gründen (Adoption, verstorbene Angehörige, kein Interesse an Teilnahme seitens der Angehörigen) keine Zuordnung getroffen werden.

Neben dem verstärkten Augenmerk auf familiäre DCM und entsprechenden klinischen Untersuchungen, werden genetische Untersuchungen durchgeführt. Mittlerweile sind über 33 Genorte bekannt, die aber nur 30-35% der familiären DCM-Erkrankungen erklären können (Hershberger et al. [65]). Die Gene beeinflussen hauptsächlich die Myozytenzahl (Lamin A/C), die Kraftentwicklung (Myosin und Troponin) und die Kraftübertragung (Zytoskelett) (Osterziel et al. [132]). Zu 80-90% erfolgt die Vererbung autosomal-dominant, aber auch autosomal rezessiv, x-chromosomal und auch mitochondriale Mutationen sind bekannt (Hershberger et al. [64]). Das klinische Bild kann vier (Franz et al. [49]) bzw. fünf (Grünig et al. [63]) Phenotypen zugeordnet werden (1a. schnelles Fortschreiten, assoziiert mit Muskeldystrophien, 1b. juvenile Form junger Männer, schnelles Fortschreiten, fatal, 2. DCM mit linksventrikulärer Dysfunktion, 3. DCM mit frühen Überleitungsstörungen (klinisch AV-Block, Synkopen, VT, Sick Sinus Syndrom) und 4. DCM mit Innenohrschwerhörigkeit). Allerdings ist das klinische Bild aufgrund der inkompletten Penetranz und der unterschiedlichen Expression so variabel, dass nicht nur zwischen betroffenen Familien eine interfamiliäre Varianz, sondern auch eine intrafamiliäre Varianz

zwischen betroffenen Familienmitgliedern der gleichen Familie vorliegt (Burkett et al. [18], Grünig et al. [63]) und für genetisch betroffene Angehörige weder vorhersagbar ist, ob eine Erkrankung auftritt, noch in welcher Stärke und mit welchem klinischen Verlauf (Burkett et al. [18]).

Es bleibt die Frage, ob sich Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen Patienten mit familiärer DCM und Patienten mit sporadischer DCM finden lassen. Die Untersuchungen der Literatur tendieren zu einem leicht schlechteren Verlauf bei Patienten mit familiärer Form der DCM. Beispielsweise ist die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten mit familiärer DCM bei Grünig et al. [62] signifikant und bei Michels et al. [119] tendenziell schlechter als bei Patienten mit sporadischer DCM, die 6-Jahresüberlebensrate ist bei Csanady et al. [27] signifikant schlechter als bei sDCM-Patienten. In einer zu einem späteren Zeitpunkt (1999-2005) durchgeführten Untersuchung konnten Martins et al. [110] bei Patienten mit familiärer DCM nun eine deutlich bessere 5-Jahresüberlebensrate feststellen, als in den oben genannten älteren Untersuchungen. Die verbesserten Überlebensraten bei DCM-Patienten im Laufe der Zeit wurden bereits in Kapitel 4.2.1 besprochen. Auch in unserer Untersuchung hatten Patienten mit familiärer DCM eine leicht schlechtere 1-Jahresüberlebensrate von 92,9% als Patienten mit sporadischer Form von 96,6% und eine schlechtere ereignisfreie Überlebensrate von 89,3% vs. 94,1%, wenn auch keine Signifikanzen in diesen Unterschieden bestehen.

Die 1-Jahresüberlebensrate der fDCM-Patienten bei Michels et al. [119] liegt bei 87%, die der sDCM-Patienten bei 93%. Die im Vergleich zu unseren etwas schlechteren Werte sind wohl auf den früheren Untersuchungszeitraum von 1987-1992 bei Michels et al. [119] zurückzuführen, da wir bereits ausarbeiten konnten, dass seit den 90er Jahren aufgrund der veränderten medikamentösen Therapie insgesamt der klinische Verlauf und die Überlebensraten besser werden.

Bezüglich des klinischen Verlaufes fanden wir in unserer Untersuchung zum Einschlusszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede in EF, LVEDD und NYHA-Stadium zwischen Patienten mit familiärer und Patienten mit sporadischer DCM. Zum Follow-up-Zeitpunkt allerdings waren EF und LVEDD der sDCM-Patienten mit 44,6% und 60,7mm etwas besser als EF und LVEDD der fDCM-Patienten (EF: 40,7%, LVEDD: 64,3mm, $p_{EF}=0,194$, $p_{LVEDD}=0,007$). Hier ist

also wie bei der Überlebensrate tatsächlich eine Tendenz für einen etwas schlechteren Verlauf bei Patienten mit familiärer DCM zu sehen. Demgegenüber fanden sich bei Michels et al. [119] bei den sDCM-Patienten eine mit 25,8% etwas schlechtere EF als bei den fDCM-Patienten mit 28,9%, die sich weniger gut auf nur 29% verbessert hatte, während Patienten mit fDCM zum Follow-up-Zeitpunkt eine EF von 30,3% hatten. Auch bei Mestroni et al. [117] hatten Patienten mit familiärer Form eine EF von 30%, die etwas besser war als die EF der nicht-familiären Patienten von im Mittel 27%. Hier ist allerdings unklar, ob es sich bei dem Zeitpunkt des Studieneintrittes auch um den Erstdiagnosezeitpunkt handelt bzw. ob dies dann alle Studienteilnehmer betrifft.

In vielen Studien fällt bei Patienten mit familiärer DCM ein früheres Erkrankungsalter als bei Patienten mit nicht-familiärer Form auf (Grünig et al. [63], Mestroni et al. [117], Michels et al. [119] und Mahon et al. [91]), wovon ein schlechterer Verlauf mit einem früheren Beginn abgeleitet werden könnte. Hierzu muss angemerkt werden, dass es sich oft um ein Diagnosedatum klinisch noch asymptomatischer Familienangehöriger handelt, und nicht um das Alter bei Beginn der Krankheitssymptome. Daher muss sehr genau zwischen dem Alter diagnostizierter Angehöriger und Indexpatienten, bei denen erst im Verlauf der Krankheit die familiäre Diagnose gestellt wird, unterschieden werden. Für in einem früheren Zeitpunkt diagnostizierte Angehörige kann dies einen günstigen Verlauf nehmen, da diese Patienten zu einem früheren Zeitpunkt einer Therapie zugeführt werden können. Das etwas jüngere Erkrankungsalter bei fDCM-Patienten kann auch durch eine höhere Krankheitssensibilität und eine höhere Bereitschaft zur Untersuchungsteilnahme erklärt werden. Die von Crispell et al. [26] untersuchten Angehörige in einer Familienstudie zur DCM waren im Mittel 21 Jahre alt (auch Kinder wurden eingeschlossen). Berücksichtigt man nur die erwachsenen Angehörigen, so lag das mittlere Untersuchungsalter der Angehörigen, bei denen eine Erkrankung diagnostiziert werden konnte, bei 38 Jahren und bei gesunden Angehörigen im Mittel bei 32 Jahren.

Jedoch wiesen nicht alle Untersuchungen ein jüngeres Erkrankungsalter bei fDCM-Patienten nach. Eine Untersuchung von Monserrat et al. [123] an herztransplantierten Patienten ergab keine signifikanten Altersunterschiede im

mittleren Erkrankungszeitpunkt mit 43,2 Jahren. In unserer Untersuchung lag das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit familiärer DCM bei 44,5 Jahren und das der anderen Patienten bei 45,5 Jahren und unterschied sich damit ebenfalls nicht.

Aus der Untersuchung von Monserrat et al. [123] lässt sich ein Hinweis auf einen schlechteren Verlauf der familiären Form der DCM ableiten. Da der Anteil familiärer Formen wie erwähnt im Mittel bei 23% liegt, müsste bei einem gleichen Krankheitsverlauf der familiäre Anteil unter Patienten mit Herztransplantationen ebenfalls in dieser Größenordnung liegen. Da bei Monserrat et al. [123] unter den herztransplantierten Patienten der familiäre DCM-Anteil doppelt so hoch war (51,2%), müssen diese Patienten einen schlechteren Krankheitsverlauf, der häufiger zu Herztransplantationen führt, haben.

Auch wenn sich Tendenzen für einen schlechteren klinischen Verlauf bei Patienten mit familiärer Form der DCM zeigten, kann der Verlauf insbesondere durch die nicht vorhersehbare genetische Auswirkung mit unterschiedlicher Penetranz und Genexpression nicht als ein typischer Verlauf einer bestimmten Patientengruppe gesehen werden. Die Klärung einer Zuordnung zu einer familiären oder nicht-familiären Form hat also keine klinischen Auswirkungen auf den betroffenen Patienten, wohl aber auf eventuelle Angehörige, die entsprechend frühzeitig nichtinvasiv untersucht werden können und einer medikamentösen Therapie zugeführt werden können. Es reicht nicht, eine detaillierte Familienanamnese mit Stammbaum zu erstellen, da bei Michels et al. [118] bei 20% der untersuchten Familien eine familiäre DCM diagnostiziert werden konnte, was nur bei 5% durch die vorherige Anamnese erwartet worden war. Auch Mahon et al. [91] fanden bei 37% der untersuchten Patienten eine familiäre DCM, hatten es aber nur bei 27% erwartet. In der Untersuchung von Crispell et al. [26] befanden sich 83% der erkrankt diagnostizierten Angehörige noch in einem klinisch asymptomatischen Stadium.

Neben der Empfehlung zur 3-5-jährigen Routineuntersuchung nicht-erkrankter Angehöriger von fDCM-Patienten besteht die Empfehlung zur genetischen Untersuchung, da hierdurch – sofern es sich um bekannte Gene handelt – bei nicht-Gen-Trägern die Krankheit ausgeschlossen werden kann (Burkett et al. [18]) und sich weitere Kontrollen erübrigen, während Genträger

eine vermehrte Aufmerksamkeit erhalten. Eine engmaschige ambulante Kontrolle hat positive Auswirkungen auf den klinischen Verlauf, wie Grünig et al. [62] zeigen konnten. Während Patienten ohne Follow-up-Untersuchung weniger Medikamente einnahmen (also ihre Medikamente eher abgesetzt hatten), hatten Patienten, die Nachuntersuchungen wahrnahmen, vermehrt Herztransplantationen erhalten und eine bessere Überlebensrate.

4.3.3. Einfluss von Vorhofflimmern und Linksschenkelblock

Das Vorliegen von Vorhofflimmern verschlechtert bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie die Prognose und erhöht die Mortalität (Middleknauf et al. [120], Dries et al. [40], Wang et al. [165]), es kommt häufiger in höherem Alter vor (Go et al. [55]), und erhöht das Risiko für thrombembolische Ereignisse (Gage et al. [53]).

In unserer Untersuchung hatten 19 Patienten (12,3%) zum Einschlusszeitpunkt ein Vorhofflimmern vorliegen. Das ereignisfreie Überleben war bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Einschlusszeitpunkt mit 94,4% nicht schlechter als bei Patienten mit Sinusrhythmus (93,0%, n.s.). Entgegen den Erwartungen hatten Patienten mit Vorhofflimmern nicht nur zum Einschlusszeitpunkt und zum Follow-up-Zeitpunkt bessere echokardiographische Befunde als Patienten mit Sinusrhythmus (EF 31,3% vs. 28,7% und LVEDD 65,0mm vs. 68,0mm zum Einschlusszeitpunkt; EF 51,1% vs. 42,8% und LVEDD 59,5mm vs. 61,8mm bei Follow-up), sondern konnten sich auch stärker in der EF verbessern. Bei fast allen Patienten mit Vorhofflimmern hatte sich die EF deutlich, z.T. bis in den Normbereich verbessert. Bei 5 Patienten (26,3% der Patienten mit Vorhofflimmern) hat während des Untersuchungszeitraumes eine Konversion in den Sinusrhythmus stattgefunden. Deren EF lag zum Follow-up-Zeitpunkt mit im Mittel 57,0% deutlich über der EF der nicht-konvertierten Patienten mit 49,6% ($p=0,334$).

Obwohl dieser Verlauf nicht zu vermuten gewesen wäre, finden sich auch in der Literatur ähnliche Beispiele. Bathia et al. [11] und Owan et al. [133] detektierten ebenfalls in zwei großen Studien, dass das Vorhofflimmern eher bei Patienten mit erhaltener EF statt bei Patienten mit reduzierter EF vorkam und daher als Ursache diastolischen Herzversagens gesehen wird (Owan et al. [133], Vasan et al. [162]). Aleksova et al. [3] beobachteten, dass ein bereits zum Einschlusszeitpunkt vorliegendes Vorhofflimmern bei DCM Patienten nicht die

Prognose verschlechtert, wohl aber, wenn ein Vorhofflimmern erst im Krankheitsverlauf entwickelt wird. In unserer Untersuchung hatte nur ein Patient ein Vorhofflimmern neu entwickelt. Dieser Patient hatte sich gleichzeitig in seiner EF und im LVEDD deutlich verschlechtert. Für diesen Patienten kann also die Beobachtung von Aleksova et al. [3] als richtig angenommen werden, allgemeine Aussagen können aufgrund der geringen Patientenanzahl nicht getroffen werden. Dass die Anzahl der Patienten mit neu entwickeltem Vorhofflimmern so gering ist, kann an der konsequenten Behandlung mit ACE-Hemmern liegen, da diese Medikation das Auftreten von Vorhofflimmern verringern kann (Vermes et al. [163]). Andererseits jedoch konnte bei 41 Patienten keine Informationen bzgl. des Vorhandenseins von Vorhofflimmern zum Follow-up-Zeitpunkt erhoben werden (z.B. wegen Tod, Telefoninterview, kein Follow-up), so dass die vorhandene Datenlage vielleicht ein inkorrektes Bild ergibt.

In der hier vorliegenden Untersuchung hatten also DCM-Patienten mit Vorhofflimmern keinen schlechteren klinischen Verlauf. Dass eine große Zahl an Untersuchungen der Literatur hierzu entgegengesetzte Ergebnisse detektierten (Middleknauf et al. [120], Dries et al. [40], Wojtkowska et al. [169]), kann an den unterschiedlichen Grunderkrankungen der in der Literatur untersuchten Patienten mit Vorhofflimmern liegen. Auch wurden für Untersuchungen mit Hauptaugenmerk auf das Vorhandensein von Vorhofflimmern ältere Patienten untersucht, da Vorhofflimmern wie beschrieben vermehrt in einem höheren Alter auftritt. Dann könnte die Korrelation mit einer verschlechterten Prognose aber auch am Alter bzw. an einem späteren Krankheitsstadium liegen. Darüber hinaus führt Vorhofflimmern häufig zur Entwicklung von Herzversagen, wobei umgekehrt Patienten mit Herzversagen auch häufig Vorhofflimmern entwickeln (Wang et al. [165]) und bislang nicht abschließend geklärt ist, welcher Faktor in erster Linie den zweiten beeinflusst. Daher könnte es sein, dass die untersuchten Patienten bereits initial eine Herzinsuffizienz vorliegen hatten, die dann zur Entwicklung von Vorhofflimmern geführt hat und per se für den schlechteren Verlauf verantwortlich ist.

36 Patienten (23,4%) in unserer Untersuchung hatten beim Einschlusszeitpunkt einen Linksschenkelblock (LSB). Dieser Anteil ist vergleichbar mit dem Anteil anderer Untersuchungen (Diaz et al. [37] 20,7%,

Matsumori et al. [112] 14,5%, Amiya et al. [4] 33,3%, Baldasseroni et al. [7] 25%). Durch viele Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein LSB mit einer schlechteren Prognose und einer höheren Mortalität assoziiert ist (Amiya et al. [4], Baldasseroni et al. [7], Silverman et al. [152]). Auch in unserer Untersuchung hatten Patienten mit einem LSB zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine deutlich schlechtere mittlere EF als Patienten mit normaler QRS-Breite (im Mittel 25,2% vs. 30,2%, $p=0,003$ zum Einschlusszeitpunkt und 39,8% vs. 45,2%, $p=0,052$ bei Follow-up). Dennoch war es in beiden Gruppen erfreulicherweise zu einer signifikanten Verbesserung der echokardiographischen Parameter gekommen. Das ereignisfreie Überleben war bei Patienten mit LSB nicht schlechter als bei Patienten ohne LSB. Die 1-Jahresüberlebensrate lag sogar mit 97% über der 1-Jahresüberlebensrate von 92% bei Patienten ohne LSB (n.s.). Zum Follow-up-Zeitpunkt hatten 7 Patienten einen LSB neu entwickelt, während sich bei 3 Patienten mit initialem LSB dieser zurückgebildet hatte. Wie aus Tabelle 26 ersichtlich, hatten die Patienten mit neu entwickeltem LSB tatsächlich schlechtere echokardiographische Parameter als die Patienten mit Normalisierung der QRS-Breite. Auch traten bei den Patienten mit neu entwickeltem LSB mehr kardiale Ereignisse wie Dekompensationen oder arrhythmische Ereignisse auf (42,9% vs. 0,0%, n.s.). Es hatten also schwerer erkrankte Patienten einen LSB entwickelt, während sich bei anderen Patienten mit der Verbesserung der Herzleistung der LSB zurückbildete oder die Rückbildung des LSB eine Verbesserung der Herzleistung bewirkte.

	EF bei Einschluss	EF bei Follow-up	LVEDD bei Einschluss	LVEDD bei Follow-up	Ereignisse
LSB neu (n=7)	25,4%	38,9%	68,4mm	61,6mm	42,9%
kein LSB mehr (n=3)	31,7%	44,7%	61,0mm	54,7mm	0,0%
p=	0,447	0,526	0,133	0,209	0,475

Tabelle 26: Vergleich von Patienten mit neuentwickeltem und zurückgebildetem LSB.

Limitierend spielt eine Rolle, dass bei 37 Patienten keine Informationen bzgl. des Vorhandenseins eines LSB zum Follow-up-Zeitpunkt vorlagen (wegen Tod, Telefoninterview oder fehlendem Follow-up), wovon 10 Patienten initial einen

LSB hatten. Gerade bei diesen Patienten wäre interessant gewesen, ob der LSB weiterhin vorlag oder sich zurückentwickelt hatte.

In unserer Untersuchung kommt also ein LSB in Zusammenhang mit einer stärker reduzierten EF vor und entwickelt sich eher bei Patienten mit schlechteren Verläufen. Durch die ereignisfreien Überlebensraten jedoch lässt sich kein Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose ableiten. Auch in der Literatur finden sich Untersuchungen, in denen kein Einfluss des LSBs auf die Prognose für Mortalität bzw. kardiale Ereignisse gefunden wird (Diaz et al. [37], Kadish et al. [75], Grimm et al. [58], Mancini et al. [107] (die schlechtere ereignisfreie Überlebensrate bei LSB-Patienten im Vergleich zu Patienten mit unauffälligem EKG erreicht keine statistische Signifikanz)).

4.3.4. Rolle des Erkrankungsalters

Untersuchungen aus der Mayo-Klinik (USA) und Neuseeland an DCM-Patienten von 1960-1985 konnten eine Korrelation zwischen einem höheren Alter der Patienten mit einem schlechteren Verlauf feststellen (Sugrue et al. [156], Fuster et al. [52], Ikram et al. [71]). Eine neuere Studie aus Japan an Patienten von 1999-2005 bestätigte dies durch die Feststellung, dass die 5-Jahresüberlebensrate der unter 30-jährigen Patienten mit 81,2% signifikant besser war, als die 5-Jahresüberlebensrate der über 60-jährigen Patienten (Miura et al. [121]). Auch Bossone et al. [14], Anguita Sanchez et al. [149] und Binkley et al. [12] detektierten ein zum Teil signifikant jüngeres Alter bei Patienten mit verbesserter oder sogar normalisierter Pumpfunktion im Vergleich zu Patienten ohne Verbesserung oder Normalisierung der Pumpfunktion.

Überraschenderweise stehen unsere Ergebnisse hierzu im direkten Gegensatz: nicht nur sind Patienten mit Normalisierung der Herzfunktion mit 51,5 Jahren signifikant älter als die übrigen Patienten ohne Normalisierung (45,4 Jahre), sondern im Vergleich der Altersgruppen in Dezennien findet sich bei den unter 30-jährigen eine höhere Ereignisrate, eine schlechtere ereignisfreie Überlebensrate und schlechtere Herzleistungen zum Einschlusszeitpunkt und zum Follow-up als bei deutlich älteren Patienten. Auch die Patienten mit kardialen Ereignissen waren tendenziell jünger als die übrigen Patienten ohne Ereignisse (42,6 Jahre vs. 45,5 Jahre). Eine Rolle mögen hier Einschlusskriterien und Diagnosestellung spielen. Während wir nur DCM-Patienten mit bioptisch inklusive immunhistochemisch gesicherter Diagnose

untersuchten, schlossen Binkley et al. [12] Patienten mit KHK und DCM ein, untersuchten Anguita Sanchez et al. [149] Patienten mit einer hypertensiven Herzerkrankung unterschiedlicher Ursache und Bossone et al. [14] stellten die Myokarditis-Diagnose anhand der Dallaskriterien. Dennoch kann die Diagnosestellung nicht die einzige Ursache der konträren Ergebnisse sein. Erklärt werden könnte unsere Beobachtung von den Ergebnissen von Kindermann et al. [82], die eine positive Immunhistologie als prädiktiven Faktor für einen schlechteren Verlauf detektiert haben, da in unserer Untersuchung unter den jüngeren Patienten der Anteil an inflammatorischer DCM deutlich höher war als unter den übrigen Patienten. Insgesamt gesehen aber war die Inflammation in unserer Untersuchung nicht mit einem schlechteren Verlauf assoziiert. Es müssen also weitere, bislang nicht bekannte Faktoren vorliegen, die die Erkrankung in einem jüngeren Alter auftreten lassen und einen schlechteren Verlauf verursachen. Hierzu müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Eine ältere Untersuchung von Diaz et al. [37] konnte ebenfalls entgegen den soeben beschriebenen Studien unter verstorbenen DCM-Patienten ein mit im Mittel 37 Jahren jüngeres Alter finden, als die überlebenden mit im Mittel 42,4 Jahren. Wie auch in unserer Untersuchung erreichten die Altersunterschiede jedoch keine statistische Signifikanz, was daran liegen könnte, dass die Patientengruppen mit n=13 (unter 30-jährige) und n=15 (über 60-jährige) in unserer Untersuchung sehr gering sind. Weiterhin sollte erwähnt werden, dass zwar EF und LVEDD der jüngeren Patienten zum Einschlusszeitpunkt signifikant und zum Follow-up-Zeitpunkt noch etwas schlechter waren als in älteren Patientengruppen, es aber bei den unter 30-jährigen zur deutlichsten Verbesserung von EF und LVEDD kommt. Ihre EF hatte sich im Mittel sogar verdoppelt. Auch wenn sie nicht die Werte ihrer älteren Mitpatienten erreichen, so ist doch anscheinend das Herz der jüngeren Patienten zur stärksten Verbesserung fähig.

Seit der Einführung der Echokardiographie wird diskutiert, ob die insbesondere seit den 90er Jahren gesunkene Mortalität und der verbesserte klinische Verlauf der DCM durch die Möglichkeit der noninvasiven Diagnostik zu einem früheren Erkrankungszeitpunkt bedingt ist (Miura et al. [121], DiLenarda et al. [36], Matsumura et al. [113], Redfield et al. [142]). Diesbezüglich konnten Redfield et al. [142] nachweisen, dass im Laufe der Zeit tatsächlich ein größerer

Anteil an Patienten bereits im klinisch asymptomatischen Stadium erfasst werden konnte (1976-1982: 7% asymptomatische Patienten, 1982-1987: 19% asymptomatische Patienten), allerdings konnte den asymptomatisch erfassten Patienten kein besserer klinischer Verlauf nachgewiesen werden. Auch waren das Erkrankungsalter der asymptomatischen Patienten und das der Patienten mit Symptomen des Herzversagens gleich (52 Jahre vs. 53 Jahre, n.s.). Leider wurden die Todesursachen nicht festgestellt. Die ähnlichen Verläufe in beiden Patientengruppen könnten dadurch erklärt werden, dass z.B. die Anzahl nicht kardialer Todesursachen in der asymptomatischen Patientengruppe signifikant höher wäre. Auch hatten die asymptomatischen Patienten weniger ACE-Hemmer erhalten, möglicherweise war auch deren Compliance aufgrund der Beschwerdefreiheit herabgesetzt.

Geht man davon aus, dass sich das mittlere Erkrankungsalter im Laufe der Jahre nicht verändert, aber die Patienten (echokardiographisch) in früheren Krankheitsstadien mit mildereren Symptomen diagnostiziert werden, muss sich das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Laufe der Zeit verringern. Diese Beobachtung machten Di Lenarda et al. [36], bei denen sich das Erkrankungsalter in den 90er Jahren auf 44,5 Jahre reduziert hatte und die Patienten ein signifikant besseres NYHA-Stadium und eine signifikant kürzere Zeit Symptome des Herzversagens hatten. Auch in unserer Untersuchung war das mittlere Alter mit 45,1 Jahren jünger als in älteren Studien mit 50,2 Jahren (Ikram et al. [71]) und 52 bzw. 53 Jahre (Redfield et al. [142]). Matsumura et al. [113] fanden zwar bei den vor 1990 diagnostizierten Patienten ein noch höheres Erkrankungsalter von 58 Jahren, allerdings waren die nach 1990 diagnostizierten Patienten 59 Jahre alt (n.s.), auch wenn aufgrund des größeren Anteils an Patienten mit NYHA-Stadium 1 oder 2 die Autoren glaubten, diese Patienten in einem früheren Stadium detektiert zu haben. Auch in einer von 1999-2005 durchgeführten Untersuchung von Miura et al. [121] waren die meisten Patienten nicht etwa wie in den anderen Untersuchungen der 90er und 2000er Jahre jünger, sondern über 50% der Patienten waren über 60 Jahre alt.

Die Literatur gibt also kein einheitliches Bild über das Erkrankungsalter der DCM ab, was daran liegen kann, dass bezüglich der Altersangaben nicht in allen Untersuchungen das genannte Alter mit dem Erstdiagnosealter übereinstimmt. Zum Teil handelt es sich um das Studieneintrittsalter zu einem

beliebigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, zum Teil werden Patienten mit und ohne bekanntem Erstdiagnosealter gemischt betrachtet oder Angaben hierzu fehlen völlig.

Auch wenn der Literatur kein einheitliches Bild über das Erkrankungsalter der DCM zu entnehmen ist, scheint sich eine Tendenz zu einem jüngeren Erkrankungsalter abzuzeichnen.

4.4. Diskussion der Parameterauswahl und Erklärungsansätze für den guten klinischen Verlauf

Seit den Veränderungen im klinischen Verlauf der DCM-Erkrankung und der deutlich günstigeren Entwicklung der Mortalität in den letzten Jahren ist es von Interesse herauszufinden, welche Faktoren – einzeln oder in Kombination - den Verlauf der Erkrankung positiv oder negativ beeinflussen. Wie bereits in den Kapiteln 4.1.1. und 4.2.2. beschrieben, besteht nur für eine reduzierte linksventrikuläre EF ein weitgehender Konsens darüber, dass dies ein prädiktiver Faktor für einen ungünstigeren Verlauf sei. Umstrittene oder nur von einzelnen Studien detektierte Faktoren für einen ungünstigeren klinischen Verlauf sind klinische Parameter wie ein initial schlechtes NYHA-Stadium (Miura et al. [121], Agarwal et al. [2], Kindermann et al. [82]), eine Verschlechterung des NYHA-Stadium im Verlauf (Grünig et al. [62]) oder eine längere Dauer der Herzinsuffizienz (DiLenarda et al. [36]), aber auch epidemiologische Parameter wie ein höheres Alter (Miura et al. [121]) oder ein männliches Geschlecht (Miura et al. [121]) sowie echokardiographische Parameter wie ein höherer LVED-Druck (Matsumura et al. [113], Diaz et al. [37], Kitaoka et al. [84], Grünig et al. [62], Kindermann et al. [82]), ein höheres LVED-Volumen (Diaz et al. [37]), ein höherer LVESD (Kitaoka et al. [84]), ein erweiterter linker Vorhof (Modena et al. [122], Sachero et al. [148], Kitaoka et al. [84]), ein vergrößerter RVESD (Sachero et al. [148]) sowie eine verminderte rechtsventrikuläre EF (Juilliere et al. [73]). Ebenso zählen ein Abfall der EF im Verlauf (Moreo et al. [125]), ein umgekehrtes E/A-Verhältnis (Dagdeviren et al. [29], Boni et al. [13]) und eine neue oder verschlechterte Mitralinsuffizienz (Grünig et al. [62]) sowie ein PW-CV-Index<11% (Dagdeviren et al. [29]) und eine verlängerte Dezelerationszeit (Boni et al. [13], Werner et al. [166]) zu den umstrittenen Faktoren für einen schlechteren klinischen Verlauf. Aber auch

verschiedene elektrokardiographische Parameter wie eine geringere Standardabweichung der Herzfrequenzvariabilität (Hoffmann et al. [67], Fauchier et al. [44]), (nicht-anhaltende) VT's (Grimm et al. [59] in Zusammenhang mit $EF \leq 30\%$ oder $LVEDD \geq 70\text{mm}$, Agarwal et al. [2]), ein verlängertes HV-Intervall (Morgera et al. [126]), LSB (Morgera et al. [126], Unverferth et al. [161], Silverman et al. [152], Amiya et al. [4], Baldasseroni et al. [7], Grünig et al. [62]) und Vorhofflimmern (Unverferth et al. [161], Middleknauf et al. [120], Hofmann et al. [68]) und sonstige Parameter wie das Vorliegen von Inflammation (Kindermann et al. [82], Kanzaki et al. [76]) oder Viruslast (Fujioka et al. [51], Why et al. [167], Caforio et al. [19]), sowie das Fehlen von ACE-Hemmern/AT1-Blocker (Matsumura et al. [113]), das Fehlen von Betablocker (Matsumura et al. [113], Kindermann et al. [82]) und die Einnahme von Antiarrhythmika (Matsumura et al. [113]) konnten als prädiktive Faktoren identifiziert werden.

Aufgrund der großen Breite an umstrittenen prognostischen Faktoren war die Entscheidung, in unserer Untersuchung nur die „großen“ Parameter wie EF, LVEDD und NYHA-Stadium, sowie Fehlen oder Vorhandensein von Vorhofflimmern und LSB zu berücksichtigen, sinnvoll und insbesondere für die klinische Handhabung am praktikabelsten. In dieser Untersuchung wurde der klinische Verlauf innerhalb eines Jahres beschrieben, aber es bestand nicht der Anspruch, prognostische Faktoren zu bestimmen. In den untersuchten Subgruppen (nach Ätiologie, familiärer Genese, elektrokardiographischen Besonderheiten, Auftreten kardialer Dekompensationen, Vorhandensein von ICD und CRT, Auftreten kardialer Ereignisse und altersdefiniert) konnten wir einzelne Patientengruppen mit besseren oder schlechteren Verläufen detektieren. Ein tendenziell schlechterer Verlauf fand sich bei Patienten mit viraler DCM, familiärer Genese, kardialen Dekompensationen im Untersuchungsjahr, LSB, CRT oder kardialen Ereignissen. Ein signifikant schlechterer Verlauf fand sich bei Patienten mit ICD. Demgegenüber hatten Patienten mit Vorhofflimmern einen signifikant besseren Verlauf und Patienten, die zum Einschlusszeitpunkt bereits eine Herzinsuffizienzmedikation aus Betablocker und ACE-/AT1-Antagonisten hatten, hatten einen deutlich besseren Verlauf. Patienten, die aufgrund ihrer Ätiologie zusätzlich eine spezifische

Therapie erhalten hatten, hatten deutlich weniger kardiale Ereignisse als Patienten ohne spezifische Therapie.

Der Krankheitsverlauf der von uns untersuchten Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung fiel erfreulicher aus, als nach den Ergebnissen der Literatur zu erwarten gewesen wäre. Eine Gruppe von 12 Patienten hatte sich in ihren echokardiographischen Parametern normalisiert. Unter diesen war der Frauenanteil höher, der Anteil an viraler Myokarditis größer und der LSB-Anteil geringer als unter den nicht-normalisierten Patienten. Dennoch ließ sich nicht vorhersehen, welche Patienten sich normalisieren würden und welche nicht. 10 Patienten hatten ein lebensbeendendes oder potentiell lebensbeendendes kardiales Ereignis. Auch wenn keine signifikanten Unterschiede in den epidemiologischen, echokardiographischen und elektrokardiographischen Parametern zwischen diesen Patienten und den Patienten ohne Ereignisse vorlagen, hatten erstere doch initial ein schlechteres NYHA-Stadium, eine schlechtere EF und einen größeren LVEDD.

Der günstigere Krankheitsverlauf in der Gesamtgruppe kann auf folgende Umstände zurückgeführt werden: Zum einen wurde die leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie, die wie beschrieben die Mortalität deutlich reduzieren konnte, in unserer Untersuchung konsequent durchgeführt (98,7% der Patienten zum Einschlusszeitpunkt und 97,9% der Patienten mit bekannter Medikation zum Follow-up-Zeitpunkt hatten eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie aus Betablocker und/oder ACE/AT1-Antagonist erhalten). Zum anderen wurde Patienten mit inflammatorischer DCM oder Viruslast eine ätiologiespezifische Therapie angeboten, die zu 80% angenommen und durchgeführt wurde. Die kardiale Ereignisrate war unter den nicht-spezifisch behandelten Patienten deutlich höher als unter den behandelten Patienten. Es ist daher anzunehmen, dass die kardiale Ereignisrate noch höher gewesen wäre, wenn keine spezifischen Therapien durchgeführt worden wären. Darüber hinaus betrug der Anteil an Patienten, bei denen eine Resynchronisierungstherapie durchgeführt worden war, 13,6% (21 Patienten). Obwohl diese Patienten initial signifikant schlechtere echokardiographische Parameter hatten, konnten sie eine signifikante Verbesserung erzielen und sich im LVEDD den anderen Patienten angleichen. Bei diesen 21 Patienten hatte also die CRT/CRT-D-Behandlung zum guten

klinischen Verlauf beigetragen. Auch hatten 44 Patienten einen ICD erhalten. Von diesen konnte bei 4 Patienten (9,1%) ein arrhythmisches Ereignis therapiert werden. Ohne ICD-Therapie wäre bei diesen 4 Patienten das Ereignis womöglich lebensbeendend gewesen. Weiterhin hatten die Patienten durch die Studienteilnahme einen engmaschigen kardiologischen Kontakt. Es wurde nicht der Verantwortung des Patienten oder eines ambulanten Hausarztes oder Kardiologen überlassen, regelmäßige echokardiographische Kontrollen einzuhalten, sondern die Patienten wurden gezielt zum Follow-up kontaktiert. Auch durch die Einbettung in eine Familienuntersuchung wurde das Krankheitsverständnis durch gezielte Angehörigeninformation erhöht. Dies kann ebenfalls zu einer höheren Sensibilität und sozialer Kontrolle der Angehörigen führen, wodurch beispielsweise die Compliance der Medikamenteneinnahme erhöht werden kann oder Patienten bei Verschlechterungen rechtzeitig zur Kontaktaufnahme mit unserem Zentrum von ihren Angehörigen ermutigt werden konnten. Hierdurch konnten medikamentöse Therapien schneller angepasst und ein Therapieausbau (beispielsweise Indikationsstellung zur CRT-Therapie) kurzfristiger erfolgen. Den günstigeren Verlauf für Patienten, die an Follow-up-Untersuchungen teilnahmen im Vergleich zu nicht-teilnehmenden Patienten hatten Grünig et al. [62] gezeigt.

4.5. Methodenkritik

Dies ist eine prospektive Untersuchung konsekutiv mit der Diagnose DCM zum Erstdiagnosezeitpunkt vorgestellter Patienten an der Universitätsklinik Marburg. Die hier erhobenen Parameter wurden durch eine Anamnese, körperliche Untersuchung, Echokardiographie und EKG erhoben.

Bezüglich der Anamnese können die Angaben fehlerhaft sein, wenn sich Patienten beispielsweise nicht an den Beginn der Erstsymptome oder die Anzahl kardialer Dekompensationen vor Untersuchungsbeginn oder während des Untersuchungszeitraumes erinnern konnten und ihre Angaben nicht durch Arztbriefe verifiziert werden konnten.

Bezüglich der angegebenen NYHA-Stadien bestehen durch die Subjektivität der Patienten möglicherweise inkorrekte Angaben.

Die Anzahl der erhobenen Daten ist zum Follow-up-Zeitpunkt kleiner als zum Einschlusszeitpunkt, da nicht bei allen Patienten Visiten durchgeführt werden konnten und bei einem Teil nur Telefoninterviews möglich waren. Daher sind

die statistischen Berechnungen für Veränderungen im Verlauf (also verbundene Stichproben) zum Teil nur für kleine Datenmengen möglich.

Die Vergleichbarkeit des erhobenen LVEDDs zwischen Männern und Frauen ist dadurch limitiert, dass der LVEDD in mm verglichen wird und Frauen aufgrund ihrer geringeren Körpergröße auch einen geringeren LVEDD haben als Männer. Besser wäre hier die Vergleichbarkeit des in Relation zu Körpergröße und Gewicht ermittelten Henry-Indexes.

Bezüglich der Frage nach kardialen Dekompensationen und Hospitalisationen aufgrund anderer Ursachen, dem maximalen NYHA-Stadium, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung oder dem Auftreten von antitachykarden Therapieereignissen wurden die Informationen durch Arztbriefe und schriftliche Befunde erhoben oder verifiziert. Waren die Patienten nicht zur Behandlung in der Uniklinik Marburg und fehlen uns auswärtige Befunde, können die Angaben inkorrekt sein. Darüber hinaus wurden diese Parameter retrospektiv erhoben.

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten hatten zu 99% eine Koronarangiographie mit Endomyokardbiopsie und immunhistochemischer Aufarbeitung sowie PCR gehabt. Die Diagnosestellung war also entsprechend den neuesten Standards erfolgt. Dadurch ist gesichert, dass keine Patienten mit unterschiedlichen Herzerkrankungen gemeinsam untersucht wurden. Nur wenige Untersuchungen der Literatur hatten eine solch genaue ätiologische Unterscheidung vorgenommen. Auch wurden die Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt in unsere Untersuchung aufgenommen und nicht etwa zu einem späteren Krankheitszeitpunkt, so dass der klinische Verlauf im gleichen zeitlichen Erkrankungsstadium untersucht werden konnte und die Ergebnisse nicht durch längere oder kürzere Krankheitsdauern verfälscht worden sind. Aufgrund unserer genauen Auswahlkriterien konnten nur 154 Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden. Hierdurch entstanden insbesondere bei den Subgruppen teilweise nur sehr kleine Gruppengrößen, so dass die statistische Aussagekraft limitiert war. Größere, beispielweise multizentrisch ausgelegte Untersuchungen können hierfür genauere Aussagen liefern.

5. Zusammenfassung

Diese Untersuchung zeigte den klinischen Verlauf von 154 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im ersten Jahr nach Diagnosestellung.

Für diese Fragestellung war von Bedeutung, dass in diesem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Kompetenznetz Herzinsuffizienz und von Eurogene geförderten Projekt die 154 Patienten einer DCM sowohl in ihrer Gesamtheit als auch in ätiologischen Subgruppen analysiert wurden. Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an die aktuelle Definition der European Society of Cardiology in

- 1) Familiäre Kardiomyopathie
- 2) Nicht familiäre Form als
 - a) reine DCM (keine Inflammation, keine Viruspersistenz) mit 82 Patienten
 - b) DCM mit Viruspersistenz mit 38 Patienten
 - c) als inflammatorische DCM (DCMi) bei 17 Patienten
 - d) als DCMi mit Inflammation und Viruspersistenz mit 15 Patienten.

Diese wurden einer einjährigen Verlaufsbeobachtung klinischer, echokardiographischer und hämodynamischer Parameter unterzogen.

Mit einer Verbesserung der mittleren EF von 29,3 auf 43,8% ($p < 0,001$), einer Verringerung des mittleren LVEDD von 67,8 auf 61,5mm ($p < 0,001$) und einer Überlebensrate von 95,9% konnte ein sehr erfreulicher klinischer Verlauf nachgewiesen werden. Dieser Verlauf war wesentlich günstiger, als es nach älteren Angaben der Literatur zu erwarten gewesen wäre und bestätigte die positive Entwicklung des klinischen Verlaufes in neueren Studien. In unserer Untersuchung fanden sich sogar 12 Patienten, deren EF und LVEDD sich normalisierten.

Neben der Darstellung des klinischen Verlaufes ging die Untersuchung der Frage nach, durch welche Faktoren die dargestellte Entwicklung bedingt sein kann. Ursächlich für den erfreulichen klinischen Verlauf und die niedrige Mortalität dürfte die korrekte Einhaltung einer leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (98,7% der Patienten hatten einen Betablocker und/oder einen ACE-Hemmer/AT1-Antagonist erhalten) und die Durchführung einer ätiologiespezifischen Therapie bei 80% der Patienten sein. Interessanterweise hatten besonders Frauen und Patienten mit einer familiären

DCM die angebotene ätiologiespezifische Therapie zu einem hohen Prozentsatz angenommen. Des Weiteren hatten Patienten mit besonders schlechten Herzleistungen und weiteren leitlinien- bzw. empfehlungsgemäßen Parametern wie QRS-Verbreiterung und NYHA-Stadien ICDs und/oder CRTs erhalten. Bei vier der ICD-Patienten konnten arrhythmische Ereignisse adäquat therapiert werden. CRT-D-Patienten konnten ihre initial schlechtere Herzleistung an die der ICD-Patienten angleichen, so dass die rechtzeitige Versorgung dieser Patienten mit ICD und/oder CRT sicherlich ebenfalls zur Besserung der Herzleistung und Reduzierung der Mortalität beigetragen hat. Darüber hinaus spielt die enge Anbindung an unser Zentrum mit regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen und die Sensibilisierung für die Erkrankung im Zusammenhang mit den Familienuntersuchungen eine große Rolle. Hierdurch konnten medikamentöse Therapieanpassungen vorgenommen werden und frühzeitige Indikationsstellungen zur Therapieausweitung wie ICD- bzw. CRT-Implantation erfolgen.

In der Subgruppenanalyse konnten Patienten nachverfolgt werden, die sich in ihrem klinischen Verlauf unterschieden. Hinsichtlich der Ätiologie fanden wir bei Patienten mit Viruslast eine schlechtere kardiale Pumpfunktion, häufiger Linksschenkelblöcke und häufiger initiale kardiale Dekompensationen als bei DCM-Patienten anderer Ätiologie (mit Inflammation oder ohne Virusbefall). In der Literatur wird das Vorhandensein einer Viruslast wie auch einer Inflammation kontrovers diskutiert.

Patienten mit einer familiären DCM hatten, wie auch in anderen Untersuchungen der Literatur beschrieben, einen tendenziell schlechteren klinischen Verlauf als Patienten mit einer sporadischen Form (EF bei Follow-up fDCM=40,7% vs. sDCM=44,6%, $p=0,1945$; LVEDD bei Follow-up fDCM=64,3mm vs. sDCM=60,7mm, $p=0,007$).

Kardiale Dekompensationen im Untersuchungszeitraum betrafen Patienten, die bereits zum Einschlusszeitpunkt einen signifikant schlechteren LVEDD hatten (LVEDD 74,1mm vs. 67,3mm, $p=0,0232$). Dies waren deutlich jüngere Patienten und zu einem größeren Anteil Patienten mit einer familiären DCM.

Ein lebensbeendendes oder potentiell lebensbeendendes Ereignis (Herztransplantation, Tod, ICD-Schock) trat bei Patienten auf, die bereits bei Untersuchungsbeginn eine tendenziell schlechtere EF, einen größeren LVEDD

und ein höheres NYHA-Stadium hatten (EF 26,9% vs. 29,1%, n.s.; LVEDD 70,2mm vs. 67,5mm, n.s.; NYHA 2,6 vs. 2,4 n.s.). Der Anteil an Patienten mit viraler DCM war unter diesen Patienten fast doppelt so groß wie unter den ereignisfreien Patienten.

Patienten mit einem LSB zum Einschlusszeitpunkt hatten tatsächlich eine schlechtere EF als Patienten mit normaler QRS-Breite (EF 25,2% vs. 30,2%, $p=0,0026$). Aber sogar diese Patienten konnten ihre EF im Laufe des Jahres signifikant verbessern.

Insgesamt konnten wir einen günstigen Verlauf der DCM bei einer gut charakterisierten Patientengruppe im ersten Jahr nach Diagnosestellung feststellen. Damit konnte diese Untersuchung einen Beitrag zur Entwicklung der DCM unter optimaler medikamentöser und apparativer Therapie leisten.

5.1. Summary

This investigation showed the natural history of 154 patients with dilated cardiomyopathy during their first year after date of diagnosis. We detected a favorable outcome with an improvement of EF from 29.0 to 43.8% ($p < 0.001$), an improvement of LVEDD from 67.7 to 61.5mm ($p < 0.001$) and a one-year-survival rate of 95.9%. This development was more favorable than we would have expected from older referenced literature. We even detected 12 patients with a normalization of EF and LVEDD.

In addition to the presentation of the natural history we discussed, which factors were responsible for the favorable outcome and found as a major factor medical treatment in accordance to the medical guidelines (98.7% of the patients had a therapy with beta blockers and/or ACE-inhibitors/AT1-reuptake-inhibitors). In addition the specific therapy according to the aetiology (taken by 80% of the patients with a viral or inflammatory etiology) was also responsible for the favorable outcome. Interestingly, especially women and patients with a familial DCM decided to take an aetiology specific therapy. Furthermore, patients with a reduced cardiac output and other additional parameters like longer QRS duration or higher NYHA state had an implanted ICD and/or CRT. Four ICD-patients suffered from an arrhythmic event and got a sufficient antiarrhythmic treatment. CRT-D-patients were able to improve their reduced cardiac output to the same level of ICD-patients. This means that an early implantation of ICD and/or CRT is also responsible for the improvement of the cardiac outcome and the decrease of the mortality. We also found that the bond between our institution and the patient with regular visitations and examinations and the education of the disease in the context of familial examinations played a role for the outcome of the disease. We could adapt the medical treatment on short notice and could find the indication for an implantation of an ICD and/or CRT in time.

Moreover, we identified subgroups of patients with different natural histories. As for the aetiological subgroups, patients with a viral disease had a worse ejection fraction, more frequently left bundle branch blocks, and more frequently cardiac decompensations when compared to patients with other aetiologies.

Patients with a familial DCM had a worse natural history than patients with a sporadic DCM, as also described in the literature (EF at follow-up of patients

with fDCM 40.7% vs. patients with sDCM 44.6%, $p=0.1945$; LVEDD at follow-up of patients with fDCM 64.3mm vs. patients with sDCM 60.7mm, $p=0.007$).

Patients who suffered from a cardiac decompensation during the time of investigation had a significantly larger LVEDD at the date of inclusion (LVEDD 74,1mm vs. 67,3mm, $p=0,0232$). These patients were younger and had more often a familial DCM.

A life ending or near life ending event (heart transplantation, death, ICD-shock) was observed in patients who had a worse EF, a larger LVEDD, and a higher NYHA state at the date of inclusion (EF 26.9% vs. 29.1%, n.s., LVEDD 70.2mm vs. 67.5mm, n.s., NYHA state 2.6 vs. 2.4, n.s.). In this group of patients, those with viral disease was twice as large when compared to patients without major cardiac events.

Patients with a left bundle branch block at the date of inclusion had a worse EF than patients with normal QRS-duration (EF 25.2% vs. 30.2%, $p=0.0026$); although even these patients could also improve their EF during the time of investigation significantly.

Altogether we detected a favorable outcome of the natural history of DCM for a precisely characterized group of patients during their first year after diagnosis. Therefore, this investigation could make a significant contribution to the knowledge of the natural history of DCM under ideal medical treatment and pacemaker therapy, heart transplantation or implantation of an artificial heart.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672–673.
- [2] Agarwal A K, Venugopalan P, Meharali A K, de Debono D. Idiopathic dilated cardiomyopathy in an omani population of the Arabian peninsula: prevalence, clinical profile and natural history. *Int J Cardiol* 2000;75:147–158.
- [3] Aleksova A, Merlo M, Zecchin M, Sabbadini G, Barbatì G, Vitrella G, Di Lenarda A, Sinagra G. Impact of atrial fibrillation on outcome of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Clin Med Res* 2010;8:142–149.
- [4] Amiya E, Tanabe K, Ikari Y, Nakajima Y, Hara K. Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006;70:57–62.
- [5] Aretz H T, Billingham M E, Edwards W D, Factor S M, Fallon J T, Fenoglio J J, Olsen E G, Schoen F J. Myocarditis. a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3–14.
- [6] Azuma A, Matsuo A, Nakamura T, Kawasaki T, Yamamoto K, Hyogo M, Hirata A, Hirasaki S, Shima T, Sugihara H, Kunishige H, Kuribayashi T, Nakagawa M. Improved survival of idiopathic dilated cardiomyopathy in the 1990s. *Jpn Circ J* 1999;63:333–338.
- [7] Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni A P. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398–405.
- [8] Bardy G H, Lee K L, Mark D B, Poole J E, Packer D L, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty S E, Clapp-Channing N, Davidson-Ray L D, Fraulo E S, Fishbein D P, Luceri R M, Ip J H, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
- [9] Barretto A. Reversibility of ventricular dysfunction. Clinical experience in a medical office. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:545–548.

- [10] Baughman K L. Diagnosis of myocarditis - death of Dallas criteria. *Circulation* 2006;113:593–595.
- [11] Bhatia R S, Tu J V, Lee D S, Austin P C, Fang J M, Haouzi A, Gong Y Y, Liu P P. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260–269.
- [12] Binkley P F, Lesinski A, Ferguson J P, Hatton P S, Yamokoski L, Hardikar S, Cooke G E, Leier C V. Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: Predictors of an increasingly prevalent clinical event. *Am Heart J* 2008;155:69–74.
- [13] Boni A, Cortigiani L, Nannini E. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with dilated cardiomyopathy: correlation among doppler, hemodynamic and clinical findings. *G Ital Cardiol* 1998;28:1120–1127.
- [14] Bossone E, Shea M J, Nicklas J M, Abrams G D, Das S K. Early spontaneous recovery of left ventricular function in patients with myocarditis. *Ital Heart J* 2000;1:758–761.
- [15] Bowles N E, Ni J Y, Kearney D L, Pauschinger M, Schultheiss H P, McCarthy R, Hare J, Bricker J T, Bowles K R, Towbin J A. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466–472.
- [16] Bristow M R, Gilbert E M, Abraham W T, Adams K F, Fowler M B, Hershberger R E, Kubo S H, Narahara K A, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94:2807–2816.
- [17] Bristow M R, Saxon L A, Boehmer J, Krueger S, Kass D A, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White B G, DeVries D W, Feldman A M, Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
- [18] Burkett E L, Hershberger R E. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:969–981.

- [19] Caforio A L P, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1326–1333.
- [20] Caforio A L P, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix S B, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto Y M, Ristic A, Schultheiss H P, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott P M. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648.
- [21] Chugh S. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:318–326.
- [22] Ciaccheri M, Castelli G, Nannini M, Santoro G, Troiani V, Di Lenarda A, Miani D, Sinagra G, Mestroni L, Risoli A. The prognostic assessment of dilated cardiomyopathy: a follow-up of 138 patients. *G Ital Cardiol* 1990;20:645–650.
- [23] CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- [24] Cleland J G, Daubert J C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
- [25] Cooper L T, Baughman K L, Feldman A M, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine G N, Narula J, Starling R C, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216–2233.
- [26] Crispell K A, Wray A, Ni H, Nauman D J, Hershberger R E. Clinical profiles of four large pedigrees with familial dilated cardiomyopathy: Preliminary recommendations for clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:837–847.
- [27] Csanady M, Hogye M, Kallai A, Forster T, Szarazajtai T. Familial dilated cardiomyopathy: a worse prognosis compared with sporadic forms. *Br Heart J* 1995;74:171–173.

- [28] Cunningham K S, Veinot J P, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J Clin Pathol* 2006;59:121–129.
- [29] Dagdeviren B, Akdemir O, Eren M, Bolca O, Oguz E, Gurlertop Y, Tezel T. Prognostic implication of myocardial texture analysis in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002;4:41–48.
- [30] D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85:499–504.
- [31] Dec G W, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;331:1564–1575.
- [32] Dec G W, Palacios I F, Fallon J T, Aretz H T, Mills J, Lee D C S, Johnson R A. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies - clinical-features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985;312:885–890.
- [33] Dennert R, Velthuis S, Schalla S, Eurlings L, van Suylen R J, van Paassen P, Tervaert J W C, Wolffs P, Goossens V J, Bruggeman C, Waltenberger J, Crijns H J, Heymans S. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther* 2010;15:193–201.
- [34] Di Lenarda A, Hlede S, Sabbadini G, Davanzo M, Di Chiara C, Scherl G, Zanchi C, Sinagra G. Improvement of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: role of early diagnosis and optimized medical treatment. Study Group on Heart Muscle Diseases. *G Ital Cardiol* 1999;29:1452–1462.
- [35] Di Lenarda A, Pinamonti B, Mestroni L, Salvi A, Sabbadini G, Gregori D, Perkan A, Zecchin M, Carniel E, Bussani R, Silvestri F, Morgera T, Camerini F, Sinagra G. How the natural history of dilated cardiomyopathy has changed. Review of the Registry of Myocardial Diseases of Trieste. *Ital Heart J* 2004;5:253–266.
- [36] Di Lenarda A, Secoli G, Perkan A, Gregori D, Lardieri G, Pinamonti B, Sinagra G, Zecchin M, Camerini F. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72:46–51.
- [37] Diaz R A, Obasohan A, Oakley C M. Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1987;58:393–399.

- [38] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J J V, Ponikowski P, Poole-Wilson P A, Stromberg A, van Veldhuisen D J, Atar D, Hoes A W, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori S G, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–2442.
- [39] Dickstein K, Vardas P E, Auricchio A, Daubert J C, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori S G, Sutton R, van Veldhuisen D J, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) . 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687.
- [40] Dries D L, Exner D V, Gersh B J, Domanski M J, Waclawiw M A, Stevenson L W. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998;32:695–703.
- [41] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna W J, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
- [42] Faris R, Coats A J S, Henein M Y. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. *Am Heart J* 2002;144:343–350.
- [43] Faris R, MY H, Coats A. Ventricular long axis function is predictive of outcome in patients with chronic heart failure secondary to non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2003;11:456–465.

- [44] Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier J P. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1203–1207.
- [45] Feldman A M, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388–1398.
- [46] Felker G M, Thompson R E, Hare J M, Hruban R H, Clemetson D E, Howard D L, Baughman K L, Kasper E K. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–1084.
- [47] Figulla H R, Stille-Siegener M, Mall G, Heim A, Kreuzer H. Myocardial enterovirus infection with left-ventricular dysfunction: a benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1170–1175.
- [48] Florea V G, Henein M Y, Anker S D, Francis D P, Chambers J S, Ponikowski P, Coats A J S. Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:146–153.
- [49] Franz W M, Muller O J, Katus H A. Cardiomyopathies: from genetics to the prospect of treatment. *Lancet* 2001;358:1627–1637.
- [50] Frustaci A, Russo M A, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995–2002.
- [51] Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, Deguchi H. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:24–27.
- [52] Fuster V, Gersh B J, Giuliani E R, Tajik A J, Brandenburg R O, Frye R L. The natural-history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525–531.
- [53] Gage B F, Waterman A D, Shannon W, Boechler M, Rich M W, Radford M J. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
- [54] Gagliardi M G, Bevilacqua M, Bassano C, Leonardi B, Boldrini R, Camassei F D, Fierabracci A, Ugazio A G, Bottazzo G F. Long term follow up of

children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart* 2004;90:1167–1171.

[55] Go A S, Hylek E M, Phillips K A, Chang Y C, Henault L E, Selby J V, Singer D E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.

[56] Gregori D, Rosato R, Zecchin M, Baldi I, Di Lenarda A. Heart failure and sudden death in dilated cardiomyopathy: a hidden competition we should not forget about when modelling mortality. *J Eval Clin Pract* 2008;14:53–58.

[57] Grimm W. Prophylactic implantable defibrillator in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2012;37:859–868.

[58] Grimm W, Christ M, Bach J, Muller H H, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883–2891.

[59] Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, Menz V, Muller H H, Hufnagel G, Maisch B. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour holter electrocardiography. *Am Heart J* 2000;140:43–51.

[60] Grimm W, Hoffmann J, Muller H H, Maisch B. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:780–787.

[61] Grogan M, Redfield M M, Bailey K R, Reeder G S, Gersh B J, Edwards W D, Rodeheffer R J. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:80–84.

[62] Grünig E, Benz A, Mereles D, Unnebrink K, Kucherer H, Haass M, Kubler W, Katus H A. Prognostic value of serial cardiac assessment and familial screening in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2003;5:55–62.

[63] Grünig E, Tasman J A, Kucherer H, Franz W, Kubler W, Katus H A. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:186–194.

- [64] Hershberger R, Kushner J, Parks SB. Dilated Cardiomyopathy Overview. 2007. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam M, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.
- [65] Hershberger R E, Siegfried J D. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1641–1649.
- [66] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus K L, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman P H J M, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
- [67] Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Knop U, Maisch B. Heart rate variability and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1841–1844.
- [68] Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate-analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988;116:1455–1463.
- [69] Hoppe U C, Böhm M, Drexler H, Hasenfuß G, Lemke B, Osterspey A, M P. Pocket-Leitlinien: Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz. Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2009.
- [70] Hunt S A, Abraham W T, Chin M H, Feldman A M, Francis G S, Ganiats T G, Jessup M, Konstam M a, Mancini D M, Michl K, Oates J a, Rahko P S, Silver M a, Stevenson L W, Yancy C W. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391–e479.
- [71] Ikram H, Williamson H G, Won M, Crozier I G, Wells E J. The course of idiopathic dilated cardiomyopathy in New Zealand. *Br Heart J* 1987;57:521–527.

- [72] Israel C, Anker S, Hasenfuß G. ESC/DGK Pocket-Leitlinien: Device-Therapie bei Herzinsuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2012.
- [73] Juilliere Y, Barbier G, Feldmann L, Grentzinger A, Danchin N, Cherrier F. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997;18:276–280.
- [74] Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser S H, Kuck K H, Sperzel J, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Guidelines for the implantation of defibrillators. *Clin Res Cardiol* 2006;95:696–708.
- [75] Kadish A, Dyer A, Daubert J P, Quigg R, Estes N A M, Anderson K P, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders W E, Schaechter A, Levine J H, Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
- [76] Kanzaki Y, Terasaki F, Okabe M, Hayashi T, Toko H, Shimomura H, Fujioka S, Kitaura Y, Kawamura K, Horii Y, Isomura T, Suma H. Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy as a determinant of outcome following partial left ventriculectomy. *Jpn Circ J* 2001;65:797–802.
- [77] Karaoguz R, Maydanozcu S, Altun T, Guldal M, Akyurek O, Erol C. Appropriate ICD therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: long-term follow-up. *Int Heart J* 2006;47:763–773.
- [78] Kühl U, Lassner D, Pauschinger M, Gross U, Seeberg B, Noutsias M, Poller W, Schultheiss H. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol* 2008;80:1243–1251.
- [79] Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss H P. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887–893.
- [80] Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck P L, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss H P. Interferon-beta treatment eliminates

cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2793-2798.

[81] Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss H P. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965–1970.

[82] Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, Lindinger A, Bohm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639–648.

[83] Kip K E, Hollabaugh K, Marroquin O C, Williams D O. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:701–707.

[84] Kitaoka H, Matsumura Y, Yamasaki N, Kondo F, Furuno T, Doi Y. Long-term prognosis of patients with mildly dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:557–560.

[85] Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive-heart-failure. CONSENSUS Trial Group. *Am J Cardiol* 1992;69:103–107.

[86] Komajda M, Jais J P, Reeves F, Goldearb B, Bouhour J B, Juillieres Y, Lanfranchi J, Peycelon P, Geslin P, Carrie D, Grosgeat Y. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:824–831.

[87] Kueth F, Sigusch H H, Hilbig K, Tresselt C, Gluck B, Egerer R, Figulla H R. Detection of viral genome in the myocardium: Lack of prognostic and functional relevance in patients with acute dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:850–858.

[88] Lechat P, Escolano S, Golmard J L, Lardoux H, Witchitz S, Henneman J A, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel J P, Mallet A. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997;96:2197–2205.

[89] Liu P P, Mason J W. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076–1082.

- [90] Luu M, Stevenson W G, Stevenson L W, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989;80:1675–1680.
- [91] Mahon N G, Murphy R T, MacRae C A, Caforio A L P, Elliott P M, McKenna W J. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med* 2005;143:108–115.
- [92] Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi C C, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock C T, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114:1581–1590.
- [93] Maire R, Hess O, Turina J, Greminger P, Krayenbuhl H. Long-term follow-up and prognosis of dilated cardiomyopathy. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115:1609–1612.
- [94] Maisch B, Bauer E, Hufnagel G, Pfeifer U, Rohkamm R. The use of endomyocardial biopsy in heart failure. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl H:59–71.
- [95] Maisch B, Bültman B, Factor S, Grone H, et al. World Heart Federation consensus conference's definition on inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat* 1999;4:3–4.
- [96] Maisch B, Funck R, Alter P, Portig I, Pankuweit S. Dilated cardiomyopathy and myocarditis - current diagnostic requirements and therapeutic possibilities. *Internist (Berl)* 2002;43:45-46,49-65.
- [97] Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, Bethge C, Schönian U. Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995;16:153–161.
- [98] Maisch B, Hufnagel G, Kölsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004;29:624–636.
- [99] Maisch B, Noutsias M, Ruppert V, Richter A, Pankuweit S. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment. *Heart Fail Clin* 2012;8:53–78.

- [100] Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz* 2012;37:644–56.
- [101] Maisch B, Pankuweit S, Karatolios K, Ristic A D. Invasive techniques—from diagnosis to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:iv32-iv38.
- [102] Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz* 2000;25:200–209.
- [103] Maisch B, Richter A, Koelsch S, Alter P, Funck R, Pankuweit S. Management of patients with suspected (peri-)myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy. *Herz* 2006;31:881–890.
- [104] Maisch B, Ristic A D, Portig I, Pankuweit S. Human viral cardiomyopathy. *Front Biosci* 2003;8:s39–s67.
- [105] Maisch B, Schönlän U, Hengstenberg C, Herzum M, Hufnagel G, Bethge C, Bittinger A, Neumann K. Immunosuppressive treatment in autoreactive myocarditis - results from a controlled trial. *Postgrad Med J* 1994;70:S29–S34.
- [106] Maisch B, Ristic A D, Hufnagel G, Pankuweit S. Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humoral immune response. *Cardiovasc Pathol* 2002;11:112–122.
- [107] Mancini D M, Wong K L, Simson M B. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1083–1092.
- [108] Manolio T A, Baughman K L, Rodeheffer R, Pearson T A, Bristow J D, Michels V V, Abelman W H, Harlan W R. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992;69:1458–1466.
- [109] Maron B J, Towbin J A, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss A J, Seidman C E, Young J B. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.

- [110] Martins E, Silva Cardoso J, Campelo M, Amorim S, Moura B, Maciel M, Goncalves F. Survival of patients with familial dilated cardiomyopathy on optimal heart failure therapy. *Rev Port Cardiol* 2009;28:263–268.
- [111] Mason J W, O’Connell J B, Herskowitz A, Rose N R, McManus B M, Billingham E, Moon T E. A clinical-trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269–275.
- [112] Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, Sato Y, Nakagawa H, Morikawa Y, Miura K, Ohno Y, Tamakoshi A, Inaba Y, Sasayama S. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002;66:323–336.
- [113] Matsumura Y, Takata J, Kitaoka H, Kubo T, Baba Y, Hoshikawa E, Hamada T, Okawa M, Hitomi N, Sato K, Yamasaki N, Yabe T, Furuno T, Nishinaga M, Doi Y. Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited: an improvement in survival over the past 20 years. *Circ J* 2006;70:376–383.
- [114] McCarthy R E, Boehmer J P, Hruban R H, Hutchins G M, Kasper E K, Hare J M, Baughman K L. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690–695.
- [115] McNamara D M, Holubkov R, Starling R C, Dec G W, Loh E, Torre-amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann D L, Feldman A M. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254–2259.
- [116] Mestroni L, Maisch B, McKenna W J, Schwartz K, Charron P, Rocco C, Tesson F, Richter A, Wilke A, Komajda M. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999;20:93–102.
- [117] Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miocic S, Vatta M, Pinamonti B, Muntoni F, Caforio A L P, McKenna W J, Falaschi A, Giacca M, Camerini F. Familial dilated cardiomyopathy: Evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:181–190.
- [118] Michels V, Moll P, Miller F, Tajik A, Chu J, Driscoll D, Burnett J, Rodeheffer R, Chesebro J, Tazelaar H. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:77–82.

- [119] Michels V V, Driscoll D J, Miller F A, Olson T M, Atkinson E J, Olswold C L, Schaid D J. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up. *Heart* 2003;89:757–761.
- [120] Middleknauf H, Stevenson W, Stevenson L. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40–48.
- [121] Miura K, Matsumori A, Nasermoaddeli A, Soyarna Y, Morikawa Y, Sakurai M, Kitabatake A, Nagai M, Inaba Y, Nakagawa H. Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan. *Circ J* 2008;72:343–348.
- [122] Modena M G, Muia N, Sgura F A, Molinari R, Castelli A, Rossi R. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *Clin Cardiol* 1997;20:553–560.
- [123] Monserrat L, Hermida M, Bouzas B, Mosquera I, Mahon N, Peteiro J, Alvarez N, Penas-Lado M, Crespo M, Castro-Beiras A. Familial dilated cardiomyopathy in patients transplanted for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:725–732.
- [124] Moon J, Ko Y G, Chung N, Ha J W, Kang S M, Choi E Y, Rim S J. Recovery and recurrence of left ventricular systolic dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2009;25:e147–e150.
- [125] Moreo A, de Chiara B, Cataldo G, Piccalo G, Lobiati E, Parolini M, Frigerio M, Ciliberto G R, Mauri F. Prognostic value of serial measurements of left ventricular function and exercise performance in chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:905–910.
- [126] Morgera T, Di Lenarda A, Sabbadini G, Rakar S, Carniel E, Driussi M, Sinagra G. Idiopathic dilated cardiomyopathy: prognostic significance of electrocardiographic and electrophysiologic findings in the nineties. *Ital Heart J* 2004;5:593–603.
- [127] Moss A J, Hall W J, Cannom D S, Daubert J P, Higgins S L, Klein H, Levine J H, Saksena S, Waldo A L, Wilber D, Brown M W, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.

- [128] Moss A J, Hall W J, Cannom D S, Klein H, Brown M W, Daubert J P, Estes N M, Foster E, Greenberg H, Higgins S L, Pfeffer M A, Solomon S D, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
- [129] Moss A J, Zareba W, Hall W J, Klein H, Wilber D J, Cannom D S, Daubert J P, Higgins S L, Brown M W, Andrews M L. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
- [130] New York Heart Association Criteria Committee. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Ninth Edition, Boston (MA), Little, Brown and Company, 1994, 253-256.
- [131] Nishii M, Inomata T, Takehana H, Naruke T, Yanagisawa T, Moriguchi M, Takeda S, Izumi T. Prognostic utility of b-type natriuretic peptide assessment in stable low-risk outpatients with nonischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2329–2335.
- [132] Osterziel K J, Scheffold T, Perrot A, Dietz R. The genetics of dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2001;90:461–469.
- [133] Owan T E, Hodge D O, Herges R M, Jacobsen S J, Roger V L, Redfield M M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259.
- [134] Packer M, Coats A J S, Fowler M B, Katus H A, Krum H, Mohacsi P, Rouleau J L, Tendera M, Castaigne A, Roecker E B, Schultz M K, DeMets D L. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
- [135] Packer M, Fowler M B, Roecker E B, Coats A J S, Katus H A, Krum H, Mohacsi P, Rouleau J L, Tendera M, Staiger C, Holcslaw T, Amann-Zalan I, DeMets D L. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
- [136] Pankuweit S, Maisch B. Das Herz bei viralen Infektionen. *Internist (Berl)* 2010;51:836–843.

- [137] Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus b19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003;34:497–503.
- [138] Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, Maisch B. Kardiomyopathien und Myokardbiopsie im Spiegel der neuen Klassifikationen. *Herz* 2009;34:55–62.
- [139] Pankuweit S, Ruppert V, Eckhardt H, Strache D, Maisch B. Pathophysiology and aetiological diagnosis of inflammatory myocardial diseases with a special focus on parvovirus b19. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2005;52:344–347.
- [140] Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, Paglia A, Bonaduce D. Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:1171–1176.
- [141] Pitt B, Zannad F, Remme W J, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
- [142] Redfield M M, Gersh B J, Bailey K R, Rodeheffer R J. Natural-history of incidentally discovered, asymptomatic idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:737–739.
- [143] Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–842.
- [144] Rose E A, Gelijns A C, Moskowitz A J, Heitjan D F, Stevenson L W, Dembitsky W, Long J W, Ascheim D D, Tierney A R, Levitan R G, Watson J T, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL, for the Randomizes Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443.
- [145] Ruppert V, Maisch B. Molecular signatures and the study of gene expression profiles in inflammatory heart diseases. *Herz* 2012;37:619–626.

- [146] Ruppert V, Meyer T, Balbach A, Richter A, Müller H H, Maisch B, Pankuweit S. Genotype-specific effects on left ventricular function in parvovirus B19-positive patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol* 2011;83:1818–1825.
- [147] Ruppert V, Meyer T, Pankuweit S, Möller E, Funck R, Grimm W, Maisch B. Gene expression profiling from endomyocardial biopsy tissue allows distinction between subentities of dilated cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:360–369.
- [148] Sachero A, Casazza F, Recalcati F, de Maria R, Preti L, Mattioli R, Ferrari F, Capozzi A, Camerini F. Clinical and prognostic significance of echocardiographic parameters in dilated cardiomyopathy: a prospective study on 225 patients. The Italian Multicenter Study of Cardiomyopathies Group. *G Ital Cardiol* 1992;22:1077–1090.
- [149] Sanchez M A, Esteban M R, Pineda S O, Ortiz M R, Pena E R, Rubio D M, Belsue F V. Clinical outcome and reversibility of systolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy due to hypertension and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:834–841.
- [150] Saxon L A, Stevenson W G, Middlekauff H R, Fonarow G, Woo M, Moser D, Stevenson L W. Predicting death from progressive heart-failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62–65.
- [151] Shiina Y, Igarashi M, Yoshioka K, Tanabe T, Handa S. Clinical profile and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure in Isehara, Japan. *Tokai J Exp Clin Med* 2005;30:141–148.
- [152] Silverman M E, Pressel M D, Brackett J C, Lauria S S, Gold M R, Gottlieb S S. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:460–464.
- [153] SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
- [154] Stehlik J, Edwards L, Kucheryavaya A, Aurora P, Christie J, Kirk R, Dobbels F, Rahmel A, Hertz M. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 27th official adult heart transplant report. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1089–1103.

- [155] Stellbrink C, Auricchio A, Lemke B, von Scheidt W, Vogt J. Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie. *Z Kardiol* 2003;92:96–103.
- [156] Sugrue D D, Rodeheffer R J, Codd M B, Ballard D J, Fuster V, Gersh B J. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study. *Ann Intern Med* 1992;117:117–123.
- [157] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth O a, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon J L, Nieminen M S, Piérard L, Remme W J. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–1140.
- [158] Tamburro P, Wilber D. Sudden-death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1035–1045.
- [159] Tang A S, Wells G A, Talajic M, Arnold M O, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser S H, Nichol G, Birnie D H, Sapp J L, Yee R, Healey J S, Rouleau J L. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
- [160] Taylor M R G, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:27.
- [161] Unverferth D V, Magorien R D, Moeschberger M L, Baker P B, Feters J K, Leier C V. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147–152.
- [162] Vasan R S, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118–2121.
- [163] Vermes E, Tardif J C, Bourassa M G, Racine N, Levesque S, White M, Guerra P G, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926–2931.
- [164] von Olshausen K, Schäfer A, Mehmehl H C, Schwarz F, Senges J, Kübler W. Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984;51:195–201.

- [165] Wang T J, Larson M G, Levy D, Vasan R S, Leip E P, Wolf P A, D'Agostino R B, Murabito J M, Kannel W B, Benjamin E J. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–2925.
- [166] Werner G S, Fuchs J B, Schulz R. Doppler-echocardiographic analysis of diastolic left-ventricular function to assess course and prognosis in dilated cardiomyopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120:507–514.
- [167] Why H J F, Meany B T, Richardson P J, Olsen E G J, Bowles N E, Cunningham L, Freeke C A, Archard L C. Clinical and prognostic-significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2582–2589.
- [168] Wojnicz R, Nowalany-kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Marius M, Wodniecki J. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: Two year follow-up results. *Circulation* 2001;104:39–45.
- [169] Wojtkowska I, Sobkowicz B, Musial W J, Kozuch M. Persistent atrial fibrillation as a prognostic factor of outcome in patients with advanced heart failure. *Kardiologia Polska* 2006;64:777–783.
- [170] Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Moretti M, Driussi M, Aleksova A, Chersevani D, Sabbadini G, Sinagra G. Prognostic role of non-sustained ventricular tachycardia in a large cohort of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2005;6:721–727.
- [171] Zecchin M, Di Lenarda A, Proclemer A, Faganello G, Facchin D, Petz E, Sinagra G. The role of implantable cardioverter defibrillator for primary vs secondary prevention of sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace* 2004;6:400–406.
- [172] Zecchin M, Lenarda A D, Bonin M, Mazzone C, Zanchi C, Di Chiara C, Davanzo M, Scherl G, Sabbadini G, Sinagra G. Incidence and predictors of sudden cardiac death during long-term follow-up in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical therapy. *Ital Heart J* 2001;2:213–221.
- [173] Zimmermann O, Kochs M, Zwaka T P, Kaya Z, Lepper P M, Bienek-Ziolkowski M, Hoher M, Hombach V, Torzewski J. Myocardial biopsy based

classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2005;104:92–100.

[174] Zimpfer D, Czerny M, Grimm M, Hülsmann M, Kocher A, Mühlbauer A, Pacher R, Rödler S, Wieselthaler G, Wolner E, Zuckermann A. Indikationen zur Herztransplantation. *Journal für Kardiologie* 2004;11:42–43.

[175] Zipes D P, Camm A J, Borggrefe M, Buxton A E, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss A J, Myerburg R J, Priori S G, Quinones M A, Roden D M, Silka M J, Tracy C, Smith Jr S C, Jacobs A K, Adams C D, Antman E M, Anderson J L, Hunt S A, Halperin J L, Nishimura R, Ornato J P, Page R L, Riegel B, Priori S G, Blanc J J, Budaj A, Camm A J, Dean V, Deckers J W, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J L, Zamorano J L. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247–e346.

7. Anhang

7.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren folgende Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Behr, Berger, Bertalanffy, Bien, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Fruhstorfer, Gemsa, Geus, Gotzen, Griss, Grzeschik, Gudermann, Happel, Hasilik, Heeg, Hellinger, Hesse, Hofmann, Holst, Jungclas, Kaluza, Kern, Klenk, Klose, Koolman, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lammel, Lang, Lill, Lippert, Löffler, Lohoff, Lorenz, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schüffel, Schwarz, Seitz, Seyberth, Steiniger, Sundermeyer, Suske, Vogelmaier, Vohland, Voigt, Wagner, Walthers, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

7.2. Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bernhard Maisch für die freundliche Überlassung des Themas.

Frau Dr. Anette Richter danke ich für die professionelle wie freundschaftliche Betreuung dieser Arbeit, und dafür, dass sie mir ein Vorbild darin ist, auch unter widrigen Umständen nie die Liebe zur Medizin zu verlieren.

Meiner Familie danke ich für ihr Interesse am Gelingen dieser Arbeit, für ihre unendliche Geduld und Unterstützung.

Meinem Ehemann Dr. Christian Schwalb danke ich für seine stetige Motivierung, den Rückhalt und die Kraft, die er mir während dieser Arbeit gegeben hat.